

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

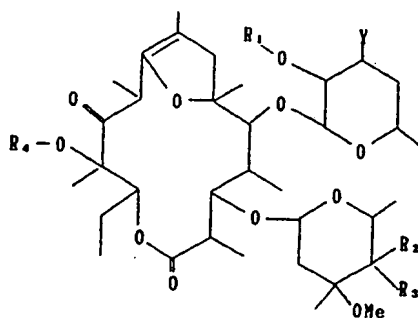


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07H 17/08 // A61K 31/71	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/24509 (43) 国際公開日 1993年12月9日 (09.12.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00702 (22) 国際出願日 1993年5月26日 (26. 05. 93) (30) 優先権データ 特願平 4/133828 1992年5月26日 (26. 05. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP/JP) 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 古賀 弘 (KOGA, Hiroshi) (JP/JP) 佐藤 勉 (SATO, Tsutomu) (JP/JP) 高梨 実典 (TAKANASHI, Hisanori) (JP/JP) 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外 (YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, CA, CF (OAPI特許), CG (OAPI特許), CH (欧州特許), CI (OAPI特許), OM (OAPI特許), OZ, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (欧州特許), GN (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, KZ, LK, LU (欧州特許), MO (欧州特許), MG, ML (OAPI特許), MN, MR (OAPI特許), MW, NE (OAPI特許), NL (欧州特許), NO, NZ, PL, PT (欧州特許), RO, RU, SD, SE (欧州特許), SK, SN (OAPI特許), TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), UA, US, VN. 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : ERYTHROMYCIN DERIVATIVE

(54) 発明の名称 エリスロマイシン誘導体



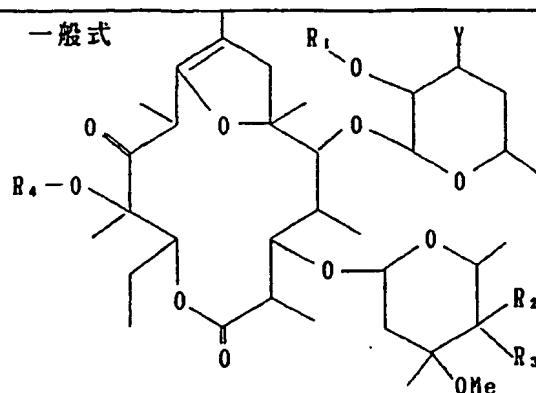
(I)

(57) Abstract

A compound represented by general formula [I] or a salt thereof, being extremely reduced in the decomposability by gastric juice as compared with other known erythromycin derivatives and having an excellent activity of promoting the movement of digestive tracts, wherein R_1 represents hydrogen or acyl; R_2 and R_3 may be the same or different from each other and each represents hydrogen, hydroxy, acyloxy or amino, or alternatively R_2 and R_3 are combined together to represent $=O$ or $=NOR_{10}$, wherein R_{10} represents hydrogen or lower alkyl; R_4 represents hydrogen or lower alkyl; and Y represents $-NR_5R_6$ or $-N^+R_7R_8R_9X^-$, wherein R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 may be the same or different from one another and each represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl or cycloalkyl, or a 3- to 7-membered heterocyclic group containing oxygen, nitrogen or sulfur as the heteroatom, and X represents an anion, provided that a pair of R_5 and R_6 and a pair of R_7 and R_8 may be each combined with the adjacent nitrogen atom to represent azacycloalkyl.

(57) 要約

一般式



〔 I 〕

〔式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミノ基または一緒になって $=O$ 、 $=NOR_{10}$ を示す。ここで、 R_{10} は水素原子または低級アルキル基を示す。 R_4 は水素原子または低級アルキル基を、 Y は $-NR_5R_6$ または $-N^+R_7R_8$ 、 R_9X^- をそれぞれ示す。ここで R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む 3 から 7 員環の複素環基を、 X は陰イオンをそれぞれ示す。また、 R_5 と R_6 、 R_7 と R_8 はそれぞれ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよい。〕

で表される化合物またはその塩。上記化合物またはその塩は、従来公知のエリスロマイシン誘導体と比べて、胃酸で分解される度合が著しく低く、優れた消化管運動促進作用を示す。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB パルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロヴァキア
CZ チェコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LJ リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ベトナム

明 細 書

エリスロマイシン誘導体

技術分野

5 本発明は、哺乳動物の消化管の収縮運動促進作用を示し、消化管収縮運動促進剤として有用なエリスロマイシン誘導体またはその塩に関する。

背景技術

10 消化管運動促進剤は作用面からみてナバジシル酸アクラトニウムなどの直接的アセチルコリン作動薬、シサプリドなどの間接的アセチルコリン作動薬、ドンペリドンなどのドーパミン遮断薬およびマレイン酸トリメブチンなどのオピエート作動薬の4種類に大別され、消化管運動の機能異常、特に運動低下による消化管不定愁訴などの消化器症状に対する治療薬として広く用いられている。しかし、これらの薬剤にはドーパミン遮断作用による錘体外路症状や乳汁分泌亢進等の副作用が伴う。また、
15 これらの薬剤によって促進された消化管運動の様式は、自然に発生する生理的な上部消化管から下部消化管に伝播する運動とは異なるため、下痢、嘔吐などの副作用が多く伴うことが知られている。

20 一方、消化管の収縮運動を刺激する消化管ホルモンとしてモチリンが知られているが、天然から抽出および化学合成によるモチリンの供給は満足すべきものでなく、大量供給は困難であった。また、モチリンは22個のアミノ酸からなるペプチドであるため経口剤としての開発は困難であった。

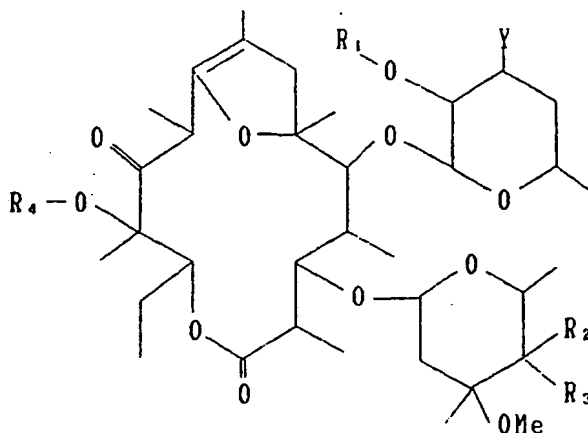
25 近年、エリスロマイシンおよびその誘導体が強い消化管収縮

運動促進活性を有することが見いだされ、その誘導体の一つである EM-523 が消化管運動促進剤として開発中である（特開昭 60-218321 号、特開昭 61-87625 号、特開昭 63-99016 号、特開昭 63-99092 号および The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 251, No.2, pp.707-712, 1989）。

しかしながら E M - 5 2 3 は酸に不安定であり、経口投与で用いたときに胃酸で分解され作用が減弱することが予想される。そこで、本発明者らは、酸抵抗性で経口投与可能なエリスロマイシン誘導体を見いだすため鋭意研究を重ねた結果、文献未記載の下記の新規なエリスロマイシン誘導体がこのような性質および作用を有することを発見し、この知見に基づいて本発明を完成した。

発明の開示

すなわち本発明は下記の一般式（Ⅰ）



(I)

〔式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミ

3ノ基または一緒になって $=O$ 、 $=NOR_{10}$ を示す。ここで、
R₁₀は水素原子または低級アルキル基を示す。R₄は水素原子
または低級アルキル基を、Yは $-NR_5R_6$ または $-N^+R_7R_8$
R₉X⁻をそれぞれ示す。ここでR₅、R₆、R₇、R₈および
5 R₉は同一または異なって水素原子または置換基を有してい
てもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル
基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原
子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基を、Xは陰イ
オンをそれぞれ示す。また、R₅とR₆、R₇とR₈はそれぞ
10 れ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル
基を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩に関する。

本発明において、アシル基とはホルミル基、アセチル基、プ
ロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エ
15 トキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオ
キシカルボニル基等を示し、アシルオキシ基とは、ホルミルオ
キシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリル
オキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、エトキ
シカルボニルオキシ基、*t*-ブトキシカルボニルオキシ基、ベ
20 ンジルオキシカルボニルオキシ基等を示し、低級アルキル基と
は、炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、
好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピ
ル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-
ブチル基、ネオペンチル基等を示し、低級アルケニル基とは、
25 炭素数2-6の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を示し、好

ましくはビニル基、アリル基、*n*-ブテニル基、*i*-ブテニル基、*sec*-ブテニル基等を示し、低級アルキニル基とは、炭素数2-6の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を示し、好ましくはエチニル基、プロパルギル基、ブチニル基等を示す。

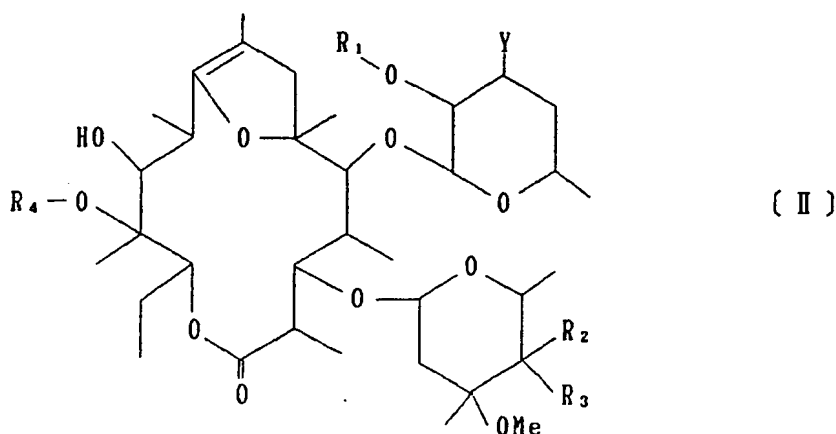
- 5 アザシクロアルキル基とはシクロアルキル基の1またはそれ以上の炭素原子を窒素原子に置き換えた基を示し、例えばアジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサメチレンイミノ基などがあげられる。シクロアルキル基とは、炭素数3から8のシクロアルキル基を示し、好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等
- 10 を示す。異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基の複素環の例としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキシラン、オキセタン、オキソラン、テトラヒドロピラン、チイラン、チエタン、チオラン、チアン等があげられる。
- 15

- 置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基における置換基としては、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アルキルオキシ基、メルカプト基、アシル基、カルバモイル基等を示し、さらにシクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基における置換基としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラ
- 20
- 25 ルキル基等の炭化水素基も含む。

陰イオンとは、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、カルボキシレートイオン、スルホネートイオン等を示す。また、塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などの無機酸および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸などの有機酸があげられる。

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物（Ⅰ）は、例えば化合物（Ⅱ）を酸化反応に付した後、必要に応じアルキル化や脱保護を行うことにより製造することができる。



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および Y は前記と同一の意味を示す〕。

該酸化反応に用いられる酸化剤としてはクロム酸や酸化マンガンの金属酸化剤やジメチルスルホキシドなどの有機化合物を用いる酸化剤などがあげられる。アルキル化は塩基の存在下または非存在下、不活性溶媒中アルキルハライド、アクリル酸誘導体などのアルキル化剤を作用させることによって行うことができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナト

リウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、アルキルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの金属塩基やトリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。不活性溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、クロロホルム、塩化メチレン、エーテル、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。アルキルハライドのアルキル基とは、不飽和結合や、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アルキルオキシ基、メルカプト基、ホルミル基などの置換基を有してもよい炭素数1-6の枝分かれしてもよい炭素鎖を示し、アルキルハライドとしては上記のアルキル基の塩化物、臭化物、ヨウ化物が用いられ、アクリル酸誘導体としては、アクリル酸、アクリル酸エステル、アクリロニトリル、アクロレインなどが用いられる。

本発明化合物(I)は、後記の試験例から明らかなように、EM-523と異なり、酸性条件下で活性の低下がみられず、また経口投与で強い消化管運動促進作用を示したことから、とくに経口剤として哺乳動物の消化管の収縮運動促進剤として有用である。

以下、本発明化合物の製造について、実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって制限されるものではない。

〔実施例1〕

2'-O-アセチル-4"-O-ホルミル-8,9-アンヒ

ドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール (化合物1)

〔文献: J. Tadanier ら、Journal of Organic Chemistry,

39, 2495 (1974)〕25g、ジメチルスルホキシド

24.6ml、ジシクロヘキシルカルボジイミド19.7gの混合物の塩

5 化メチレン 400ml溶液に、氷冷下、ビリジニウムトリフルオロ

アセテート18.4gを加えた。室温にて4時間攪はんした後、不

溶物を濾過した。濾液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾

燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグ

ラフィー〔展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニ

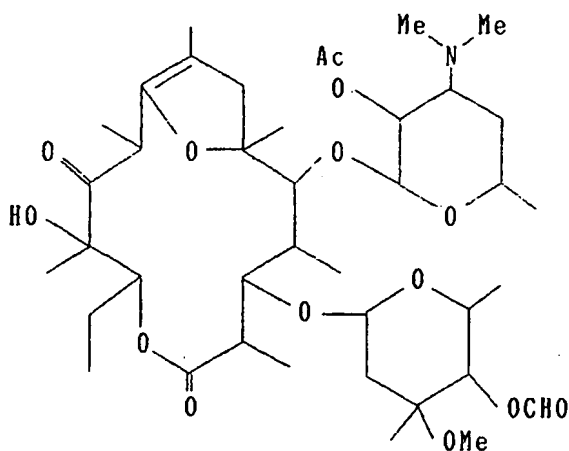
10 ア水 (30:1:0.1)〕にて精製して2'-O-アセチル-4''

-O-ホルミル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロ

マイシンA 6, 9-ヘミケタール (化合物2) の白色粉末

16.8g (収率67%)を得た。

15



20

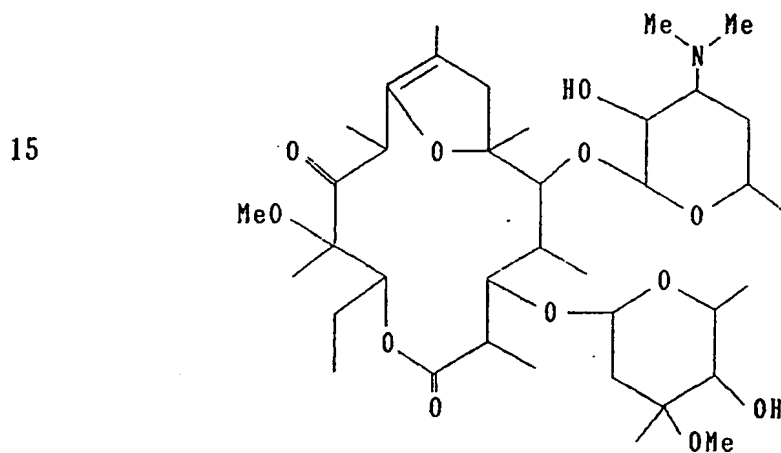
化合物2

〔実施例2〕

化合物2 (15.8g) のジメチルホルムアミド300ml溶液

25 を氷冷し、攪はん下に、60%水素化ナトリウム1.20gを加え、

20分攪はん後、ヨウ化メチル2.5 mlを加えた。そのまま2時間攪はんした後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール150 mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水10 mlを加えて、室温にて一夜攪はんした。反応液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（60：1：0.1）〕にて精製して12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物3）の白色粉末7.4 g（収率51%）を得た。

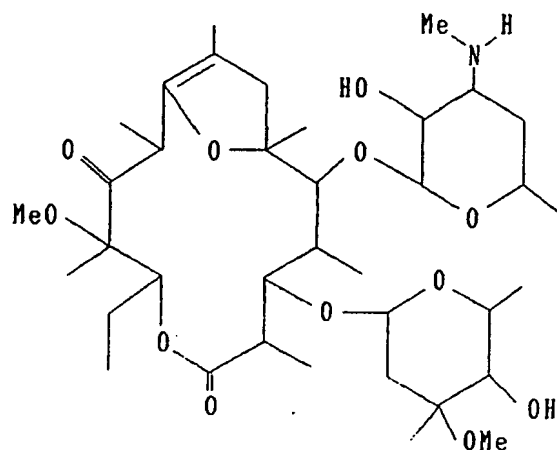


化合物 3

〔实施例 3〕

化合物 3 (6.9 g) および酢酸ナトリウム 3.9 g の 80 % メ
タノール／水 90 ml 溶液を 50℃ に加温し、攪はん下に、ヨウ
素 3.6 g を加えた。この温度で 2 時間攪はんしたが、この間溶

液をpH 8～9に保持するため、1N水酸化ナトリウム水溶液を適量添加した。反応液を濃アンモニア水7 mlを含む水350 mlに注入し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（40：1：0.1）〕にて精製してデ（N－メチル）－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA 6，9－ヘミケタール（化合物4）の白色粉末5.21 g（収率77％）を得た。

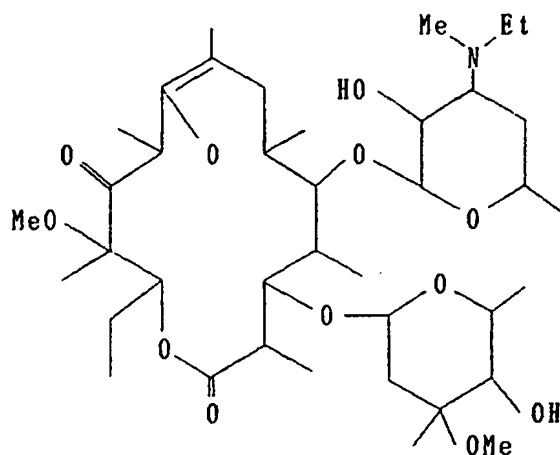


化合物 4

〔実施例 4〕

化合物4（160 mg）をメタノール5 mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン290 mgおよびヨウ化エチル1.4 gを加えて40℃にて20時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶

媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（80：1：0.1））にて精製してエチル－ノル－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA6，9－ヘミケタール（化合物5）の白色粉末105mg（収率63％）を得た。

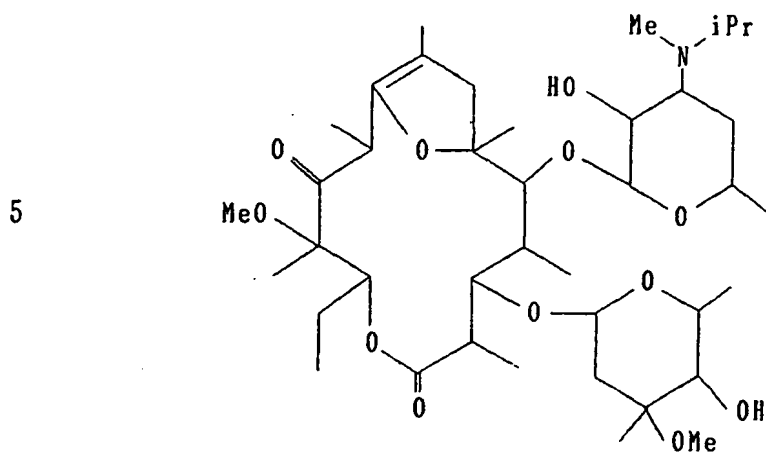


化合物 5

〔実施例 5〕

化合物 4（485mg）をメタノール 10 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 877mg およびヨウ化イソプロピル 4.62g を加えて 60℃ にて 5 日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（100：1：0.1）〕にて精製してイソプロピル－ノル－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシン A 6，9－ヘミケタール（化合物 6）の白色粉末 262

mg (収率 50%) を得た。



化合物 6

10

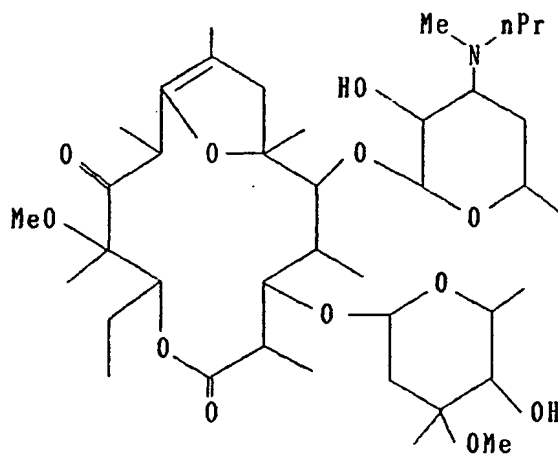
〔実施例 6〕

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 453 mg および 1-ヨードプロパン 2.38 g を加えて 50℃ にて 1 日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)) にて精製してプロビル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 7) の白色粉末 170 mg (収率 64%) を得た。

15

20

12



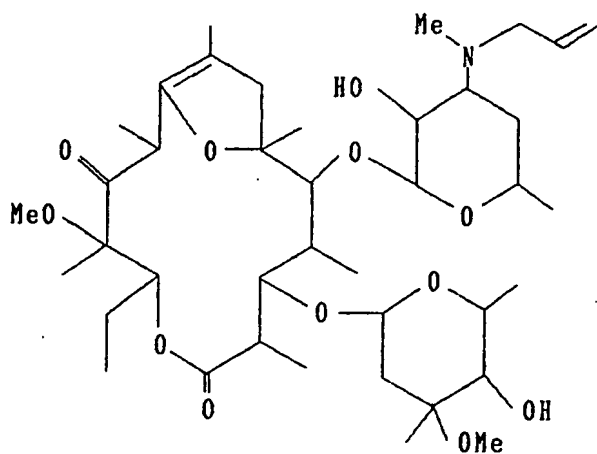
化合物 7

10 【実施例 7】

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 59 mg およびアシルブロミド 0.050 ml を加えて 40℃ にて一夜攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)〕にて精製してアリル－ノル－12－O－メチル－11－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－ヘミケタール (化合物 8) の白色粉末 156 mg (収率 59%) を得た。

13

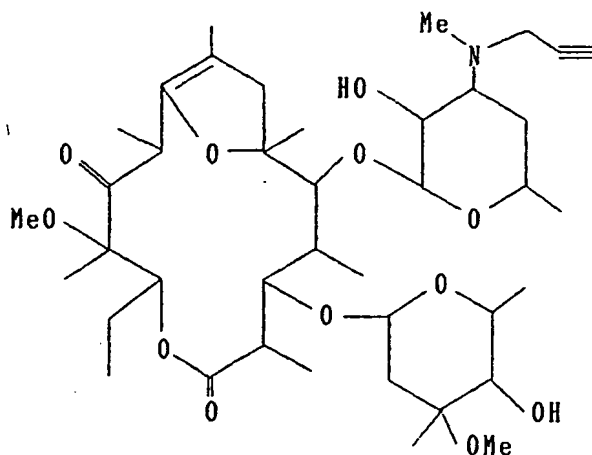


化合物 8

〔実施例 8〕

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 59 mg およびプロバルギルプロミド 0.034 ml を加えて 50℃ にて 2 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (50 : 1 : 0.1)〕にて精製してプロバルギル－ノル－12-0-メチル－11-オキソ－8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 9) の白色粉末 105 mg (収率 40%) を得た。

14



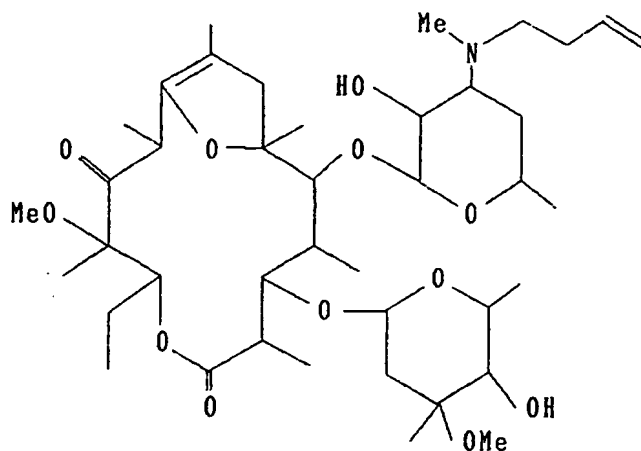
化合物 9

〔実施例 9〕

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 453 mg および 4-ブロモ-1-ブテン 1.41 g を加えて 50℃ にて 1 日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)〕にて精製して 3-ブテニル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール (化合物 10) の白色粉末 152 mg (収率 56%) を得た。

15

5



化合物 10

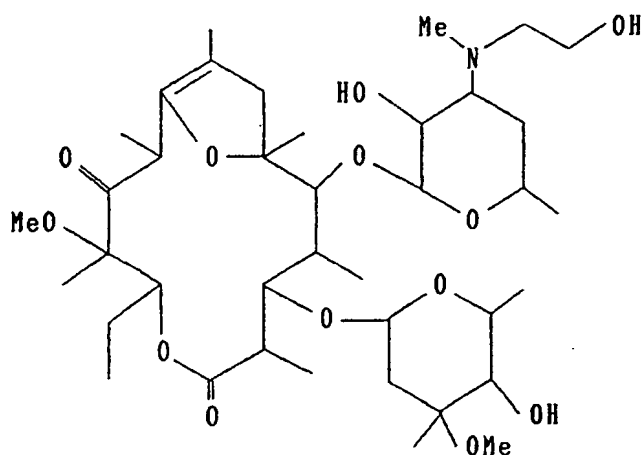
10

〔実施例 10〕

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 453 mg およびブロモエタノール 1.75 g を加えて 50 °C にて 1 日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (80 : 1 : 0.1)) にて精製して 2-ヒドロキシエチル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール (化合物 11) の白色粉末 205 mg (収率 77%) を得た。

25

5



化合物 1 1

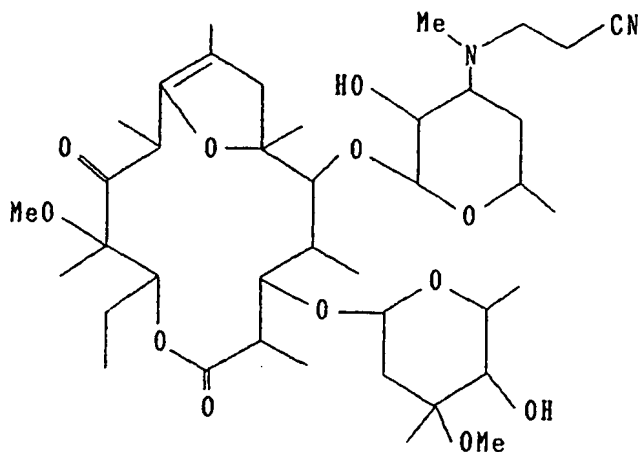
10

〔実施例 1 1〕

化合物 4 (270 mg) のアクリロニトリル 3 ml 溶液を 3 時間加熱還流した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (200 : 1 : 0.1)〕にて精製して 2-シアノエチル－ノル－12-
 20 O-メチル－11-オキソ－8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 12) の白色粉末 189 mg (収率 65%) を得た。

25

5



化合物 12

10

〔実施例 12〕

15

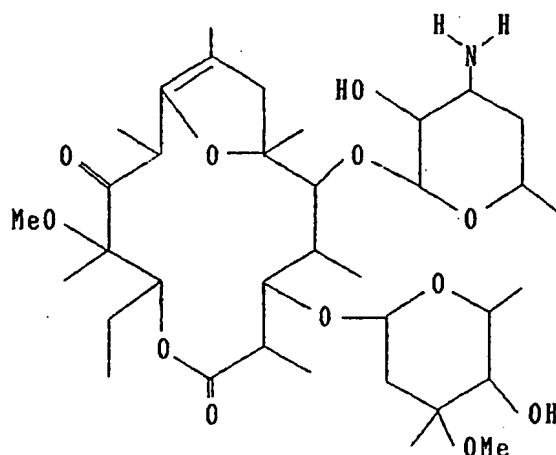
反応容器に無水エタノール 75 ml を入れ、窒素で 20 分間空気を排除した。次に、金属ナトリウム 161 mg を加え、ナトリウムが溶解した時、溶液を氷冷した。続いて、化合物 4 (1.0 g) を加え、さらにヨウ素 1.78 g を加えた。窒素雰囲気下、氷冷にて 4 時間攪はんした後、反応液はチオ硫酸ナトリウム 3.0 g と濃アンモニア水 2.5 ml を加えた水 300 ml 中に注入した。この混合液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (50:1:0.1)) にて精製してビス〔デ(N-メチル)〕-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール (化合物 13) の白色粉末 890 mg (収率 90%) を得た。

20

25

18

5



化合物 13

10

〔実施例 13〕

15

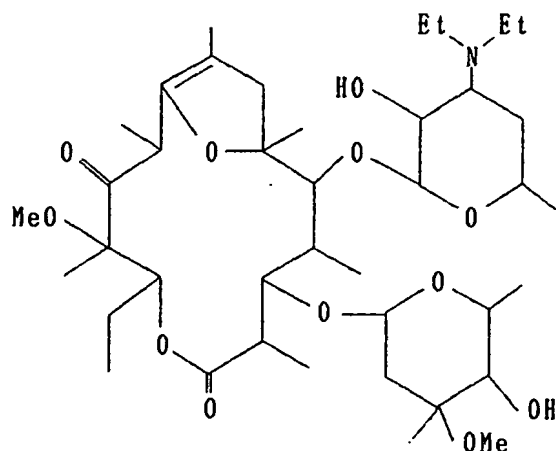
化合物 13 (700 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 336 mg およびヨウ化エチル 3.1 g を加えて 50℃ にて 6 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (120 : 1 : 0.1)〕にて精製してジエチル－ジノル－12－O－メチル－11－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－ヘミケタール (化合物 14) の白色粉末 74 mg (収率 10%) およびエチル－ジノル－12－O－メチル－11－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－ヘミケタール (化合物 15) の白色粉末 172 mg (収率 24%) を得た。

20

25

19

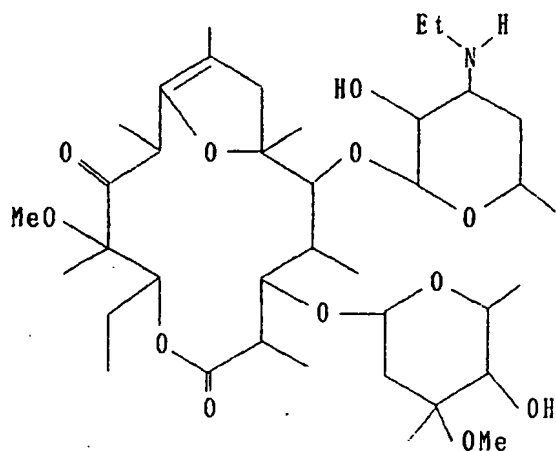
5



化合物 14

10

15



化合物 15

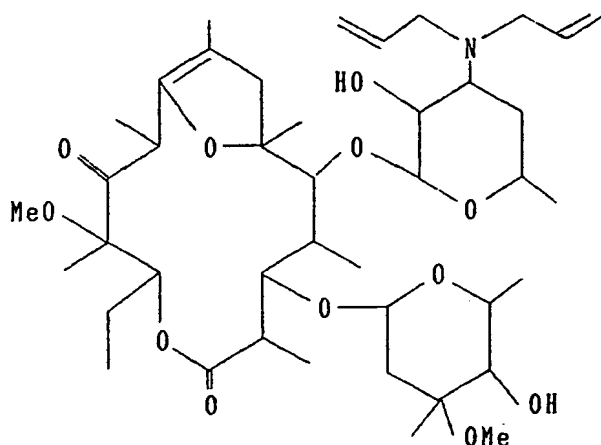
〔実施例 14〕

20

化合物 13 (995 mg) をメタノール 20 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 3.67 g およびアシルブロミド 1.72 g を加えて 50℃ にて 10 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー

25

〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（200：1：0.1）〕にて精製してジアリル－ジノル－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA 6，9－ヘミケタール（化合物16）の白色粉末490 mg（収率44％）を得た。



化合物 16

15

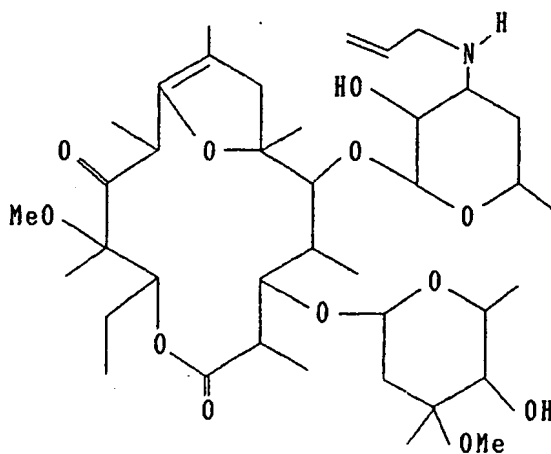
〔実施例 15〕

化合物 13（440 mg）をメタノール 10 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 158 mg およびアリルブロミド 0.11 ml を加えて 50℃ にて 3 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（100：1：0.1）〕にて精製してアリル－ジノル－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA 6，9

ーヘミケタール（化合物 17）の白色粉末 80 mg（収率 17 %）を得た。

5

10

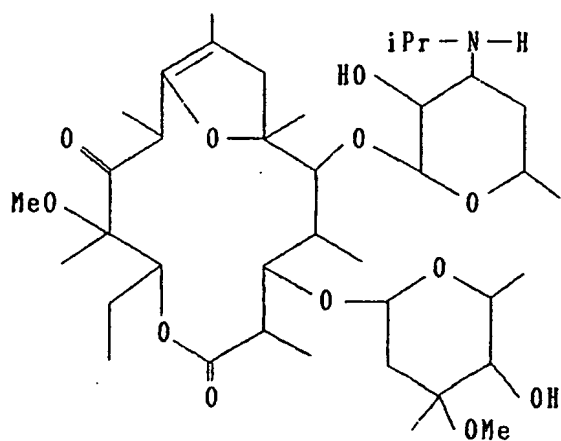


化合物 17

〔実施例 16〕

化合物 6（180 mg）および酢酸ナトリウム 98 mg の 80 %
 メタノール／水 3 ml 溶液を 50℃ に加温し、攪はん下に、ヨウ
 素 91 mg を加えた。この温度で 2 時間攪はんしたが、この間溶
 液を pH 8～9 に保持するため、1 N 水酸化ナトリウム水溶液
 を適量添加した。反応液を濃アンモニア水 1 ml を含む水 20 ml
 に注入し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで
 乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト
 グラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモ
 ニア水（80：1：0.1）〕にて精製してイソプロピル－ジノ
 ル－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエ
 リスロマイシン A 6，9－ヘミケタール（化合物 18）の白
 色粉末 70 mg（収率 40 %）を得た。

5

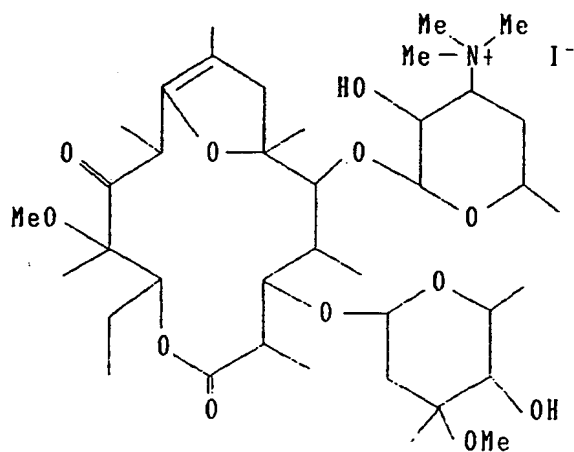


化合物 18

10 〔実施例 17〕

化合物 3 (250 mg) をクロロホルム 3 ml に溶解し、ヨウ化メチル 0.096 ml を加えて室温にて 4 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、エーテルを加え生じた沈澱を濾過した。沈澱をエーテルで洗浄し、乾燥して 12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アノヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール メチルヨージド (化合物 19) の白色粉末 206 mg (収率 69%) を得た。

20

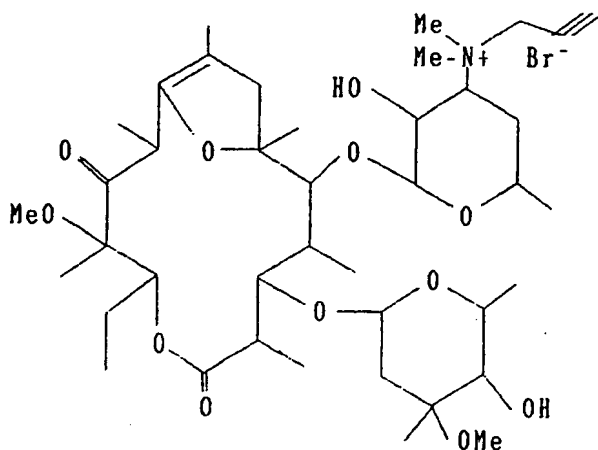


25

化合物 19

〔実施例 18〕

化合物 3 (250 mg) をクロロホルム 3 ml に溶解し、プロパ
 ルギルプロミド 0.21 ml を加えて室温にて 6 時間攪はんした。
 反応液は溶媒留去した後、エーテルを加え生じた沈澱を濾過し
 5 た。沈澱をエーテルで洗浄後、シリカゲルクロマトグラフィー
 (展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (1
 0 : 1 : 0.1)) にて精製して 12-O-メチル-11-オキ
 ソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケ
 タールプロバルギルプロミド (化合物 20) の白色粉末 198
 10 mg (収率 68%) を得た。



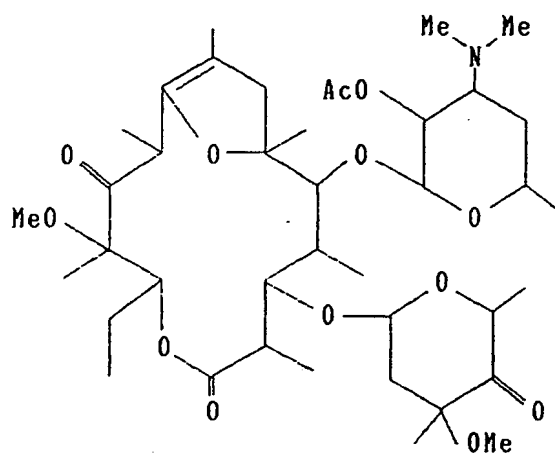
化合物 20

〔実施例 19〕

化合物 3 (694 mg) のクロロホルム 10 ml 溶液を氷冷し、
 攪はん下に、ピリジン 0.30 ml、続いて無水酢酸 0.30 ml を加
 えた。氷冷で 15 分攪はんし、さらに室温にて 1 時間攪はんし
 た後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出
 25 した。このクロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣とジメチル
 スルホキシド 0.73 ml、ジシクロヘキシルカルボジイミド
 588 mg の混合物の塩化メチレン 10 ml 溶液に、氷冷下、ピリ
 ジニウムトリフルオロアセテート 550 mg を加えた。室温にて
 5 4 時間攪はんした後、不溶物を濾過した。濾液を水で洗浄後、
 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣
 をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－
 メタノール－濃アンモニア水（200：1：0.1）〕にて精製
 して 2'-O-アセチル-12-O-メチル-4'', 11-ジ
 10 オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘ
 ミケタール（化合物 21）の白色粉末 428 mg（収率 58%）
 を得た。

15



20

化合物 21

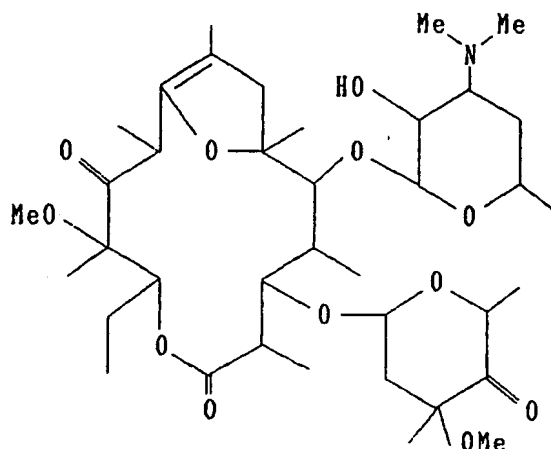
〔実施例 20〕

化合物 21（383 mg）のメタノール 5 ml 溶液を室温にて 2
 0 時間攪はんした。反応液を溶媒留去し、得られた残渣をシリ
 25 カゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノ

ールー濃アンモニア水（200：1：0.1）にて精製して
 12-0-メチル-4", 11-ジオキソ-8, 9-アンヒド
 ロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物22）
 の白色粉末294 mg（収率81%）を得た。

5

10



化合物 2 2

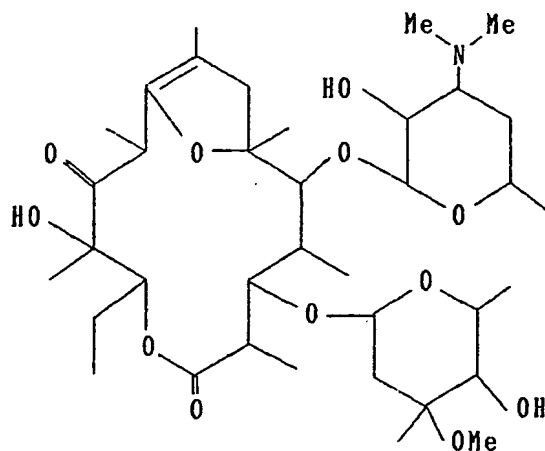
〔実施例 2 1〕

15

化合物 2（2.15 g）をメタノール 30 ml に溶解し、飽和炭
 酸水素ナトリウム水 3 ml を加えて、室温にて一夜攪はんした。
 反応液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫
 酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリ
 カゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノ
 ール-濃アンモニア水（70：1：0.1）〕にて精製して 11
 -オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-
 ヘミケタール（化合物 2 3）の白色粉末 1.84 g（収率 93%）
 を得た。

20

26



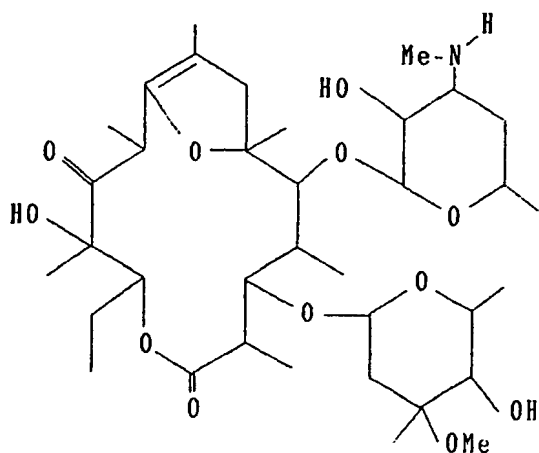
化合物 2 3

10 〔実施例 2 2〕

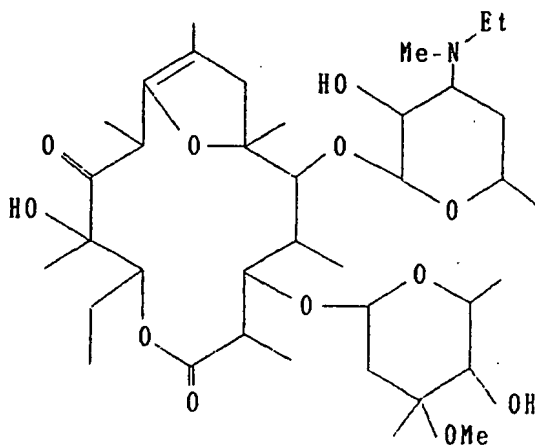
化合物 2 3 (656 mg) および酢酸ナトリウム 377 mg の
 80%メタノール/水 10 ml 溶液を 50℃ に加温し、攪はん下
 に、ヨウ素 350 mg を加えた。この温度で 2 時間攪はんしたが、
 この間溶液を pH 8~9 に保持するため、1 N 水酸化ナトリウム
 15 水溶液を適量添加した。反応液を濃アンモニア水 3 ml を含む
 水 50 ml に注入し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナト
 リウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル
 クロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-
 濃アンモニア水 (30:1:0.1)〕にて精製してデ(N-メ
 20 チル)-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン
 A 6,9-ヘミケタール(化合物 2 4)の白色粉末 428 mg
 (収率 66%)を得た。FAB-MS: m/z 701 (MH⁺)。

化合物 2 4 (205 mg) をメタノール 5 ml に溶解し、ジイソ
 プロピルエチルアミン 378 mg およびヨウ化エチル 1.83 g を
 25 加えて 40℃ にて 20 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した

後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。
このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展
開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（60：
5 1：0.1））にて精製してエチル－ノル－11－オキソ－8,9
－アンヒドロエリスロマイシンA 6,9－ヘミケタール（化
合物25）の白色粉末139 mg（収率65%）を得た。



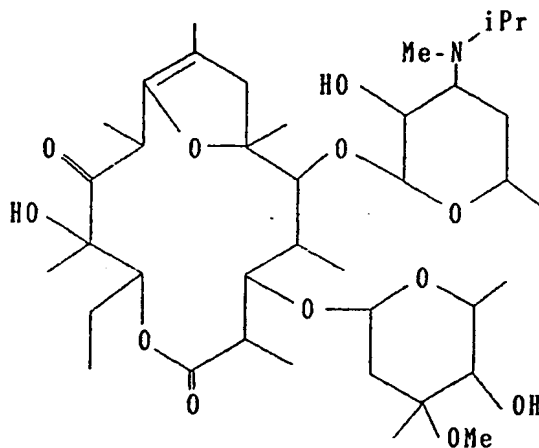
化合物 2 4



化合物 2 5

〔実施例 23〕

化合物 24 (428 mg) をメタノール 7 ml に溶解し、ジイソ
プロピルエチルアミン 790 mg およびヨウ化イソプロピル 4.1
6 g を加えて 60℃ にて 5 日間攪はんした。反応液は溶媒留去
5 した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し
た。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶
媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (1
00 : 1 : 0.1) 〕にて精製してイソプロピル－ノル－11－
10 オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－ヘ
ミケタール (化合物 26) の白色粉末 290 mg (収率 64%)
を得た。



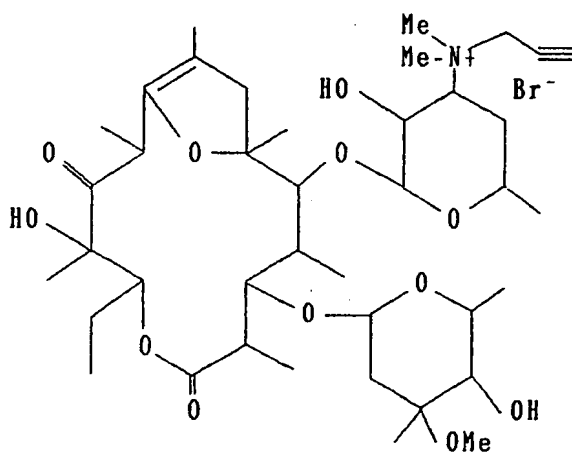
化合物 26

〔実施例 24〕

化合物 23 (383 mg) をクロロホルム 4 ml に溶解し、プロ
バルギルブロミド 0.34 ml を加えて室温にて 6 時間攪はんした。
25 反応液は溶媒留去した後、エーテルを加えて生じた沈澱を濾過

した。沈澱はエーテルで洗浄後、シリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（10：1：0.1）〕にて精製して11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタールプロパルギルプロミド（化合物27）の白色粉末251mg（収率56%）を得た。

10



化合物27

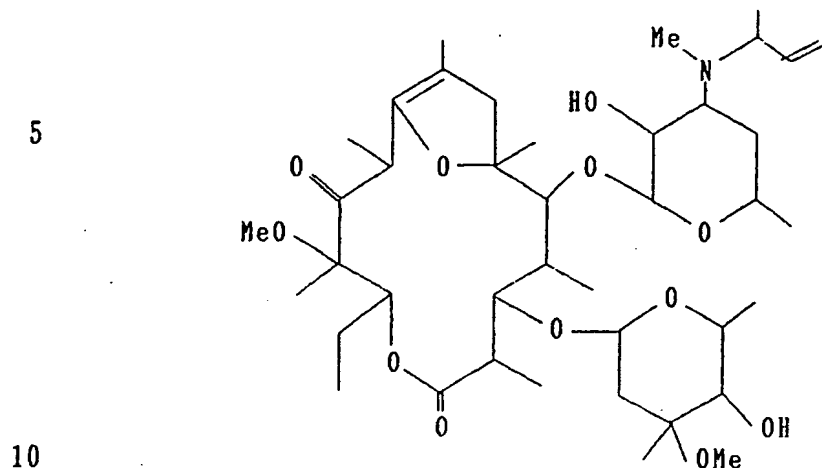
15

〔実施例25〕

化合物4（300mg）をメタノール5mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン597mgおよび3-クロロ-1-ブテン456mgを加えて60℃にて40時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（200：1：0.1）〕にて精製して（3-ブテン-2-イル）-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒド

25

ロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール (化合物 28) の白色粉末 81 mg (収率 25%) を得た。



化合物 28

〔実施例 26〕

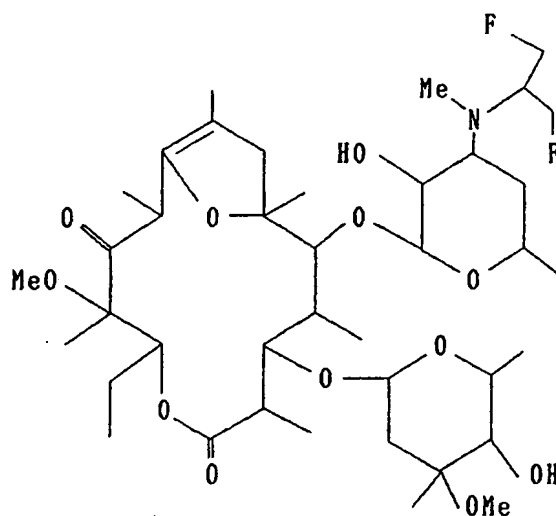
化合物 4 (300 mg) をアセトニトリル 5 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 543 mg およびトリフルオロメタンスルホン酸 2-(1, 3-ジフルオロプロピル) 423 mg を加えて 50℃ にて 30 分間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (250 : 1 : 0.1)〕にて精製して (1, 3-ジフルオロ-2-プロピル)-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール (化合物 29) の白色粉末 167 mg (収率 50%) を得た。

15

20

31

5



化合物 29

10

〔実施例 27〕

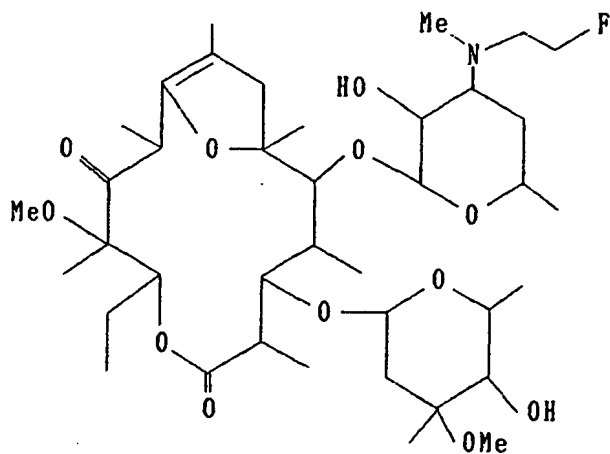
15

化合物 4 (200 mg) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 362 mg、1-ブロモ-2-フルオロエタン 1.0 g およびよう化ナトリウム 420 mg を加えて 80℃ にて 11 時間攪はんした。反応液は酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。この酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (250 : 1 : 0.1)〕にて精製して 2-フルオロエチル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール (化合物 30) の白色粉末 133 mg (収率 63%) を得た。

20

32

5



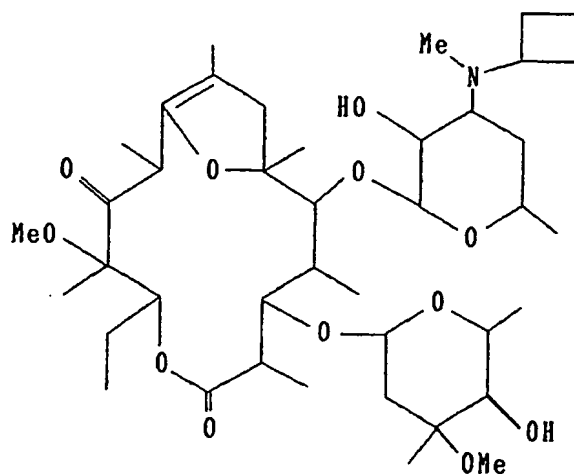
化合物 30

10 (実施例 28)

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、シクロブ
 タノン 0.1 ml およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 53 mg を
 加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、ク
 ロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このク
 ロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し
 た。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒
 : クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 :
 0.1)〕にて精製してシクロブチル-ノル-12-O-メチル
 -11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A
 6, 9-ヘミケタール (化合物 31) の白色粉末 192 mg (収
 率 71%) を得た。

25

5



化合物 3 1

10

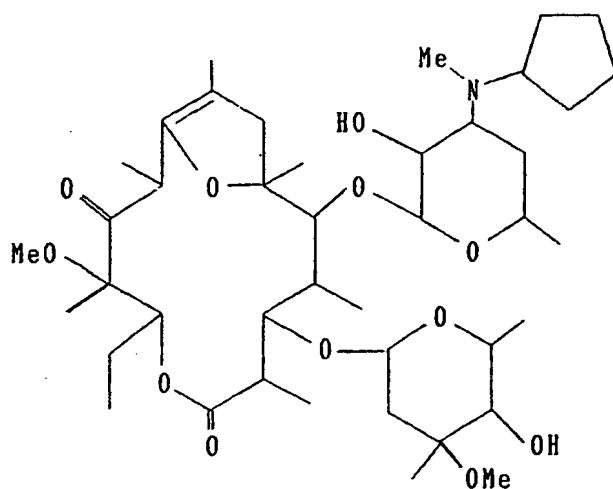
〔実施例 2 9〕

化合物 4 (350 mg) をメタノール 6 ml に溶解し、シクロペンタノン 0.19 ml およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 74 mg を加えて室温にて一日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)〕にて精製してシクロペンチル－ノル－12－O－メチル－11－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－ヘミケタール (化合物 3 2) の白色粉末 250 mg (収率 65%) を得た。

20

25

5



化合物 3 2

10

〔実施例 3 0〕

化合物 4 (278 mg) をメタノール 6 ml に溶解し、テトラヒドロフラン-3-オン 144 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 59 mg を加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗

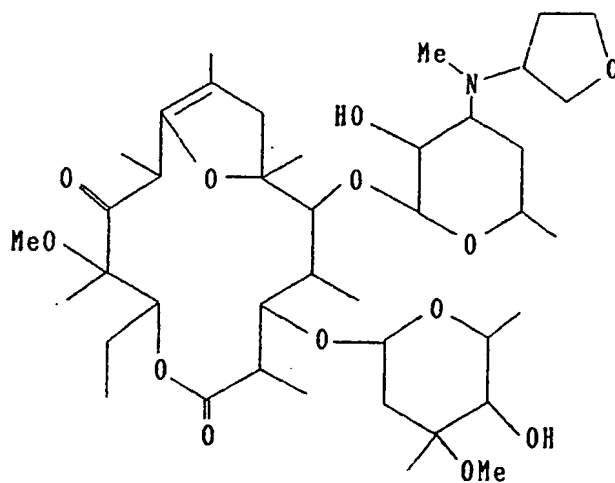
15 浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)〕にて精製して 3-テトラヒドロフラニ

20 ル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 33) の白色粉末 177 mg (収率 58%) を得た。

25

35

5



化合物 3 3

10

〔実施例 3 1〕

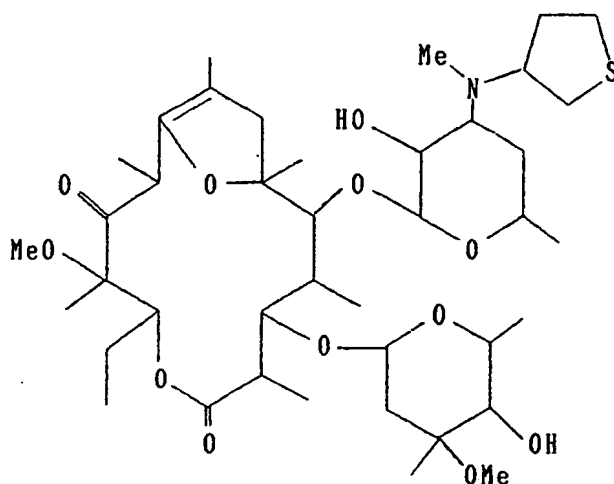
15

化合物 4 (200 mg) をメタノール 5 ml に溶解し、テトラヒドロチオフェン-3-オン 246 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 84 mg を加えて室温にて二日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (230 : 1 : 0.1)〕にて精製して 3-テトラヒドロチオフェニル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 34) の白色粉末 146 mg (収率 65%) を得た。

20

25

5



化合物 3 4

10

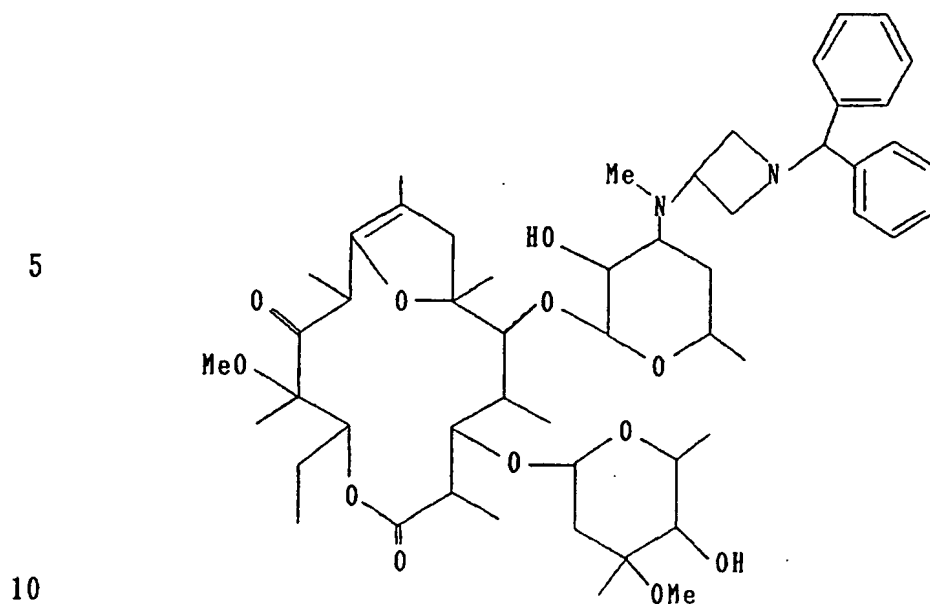
〔実施例 3 2〕

15

化合物 4 (478 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オン 682 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 101 mg を加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (250 : 1 : 0.1)〕にて精製して (1-ベンズヒドリル-3-アゼチジニル)-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール (化合物 35) の白色粉末 667 mg (収率定量的) を得た。

20

25

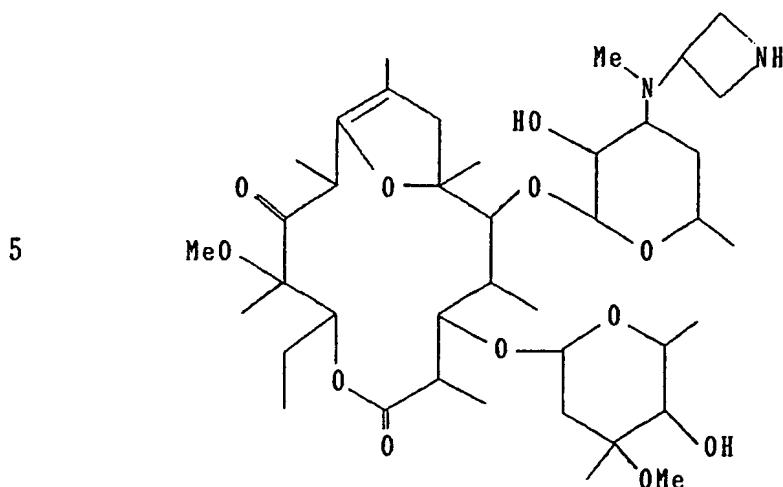


化合物 3 5

〔実施例 3 3〕

化合物 3 5 (235 mg) を酢酸 6 ml 溶解し、パールマン触媒
 50 mg を加えて水素気流下、室温にて一晚攪拌した。濾過によ
 り触媒を除いた後、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナ
 トリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。このジクロロメ
 タン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得
 られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロ
 ロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (10 : 1 : 0.1)〕
 にて精製して 3－アゼチジニル－ノル－12－O－メチル－1
 1－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－
 ヘミケタール (化合物 3 6) の白色粉末 87 mg (収率 41%)
 を得た。

38



化合物 36

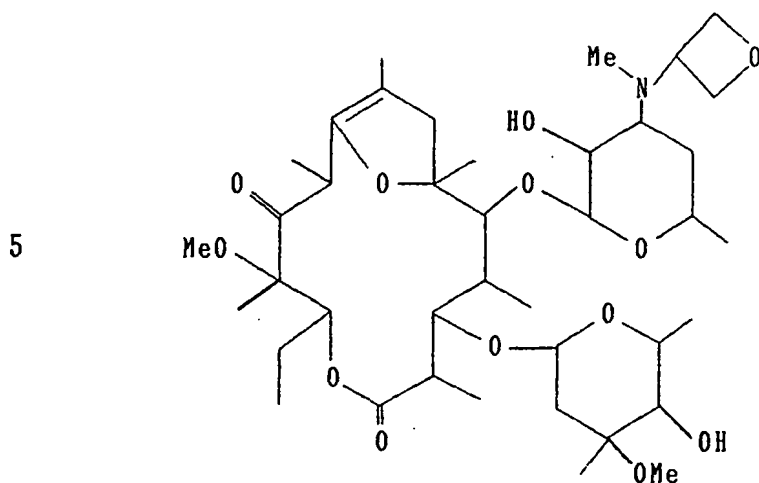
10

〔実施例 34〕

化合物 4 (250 mg) をメタノール 5 ml に溶解し、3-オキセタノン 200 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 53 mg を加えて室温にて 2.5 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。

このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)〕にて精製して 3-オキセタニル-ノル-12-
 15
 20
 O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 37) の白色粉末 120 mg (収率 44%) を得た。

25



化合物 37

10

〔実施例 35〕

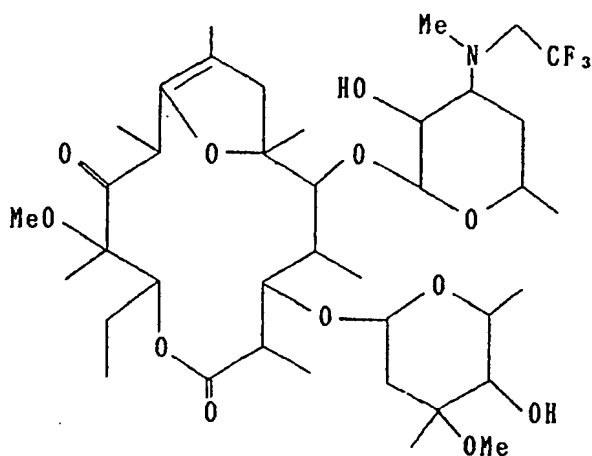
化合物 4 (205 mg) をアセトニトリル 5 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 297 mg およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル 650 mg を加えて

15 50℃ にて一晚攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (200 : 1 : 0.1)〕

20 にて精製して 2, 2, 2-トリフルオロエチル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 38) の白色粉末 132 mg (収率 57%) を得た。

25

40

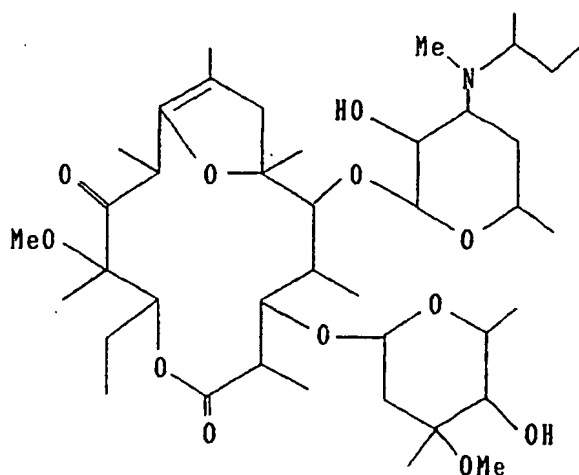


化合物 38

〔実施例 36〕

化合物 4 (300 mg) をメタノール 7 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 543 mg および 2-ヨードブタン 3.09 g を加えて 60℃ にて 4 日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)〕にて精製して 2-ブチル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 39) の白色粉末 63 mg (収率 20%) を得た。

5



化合物 39

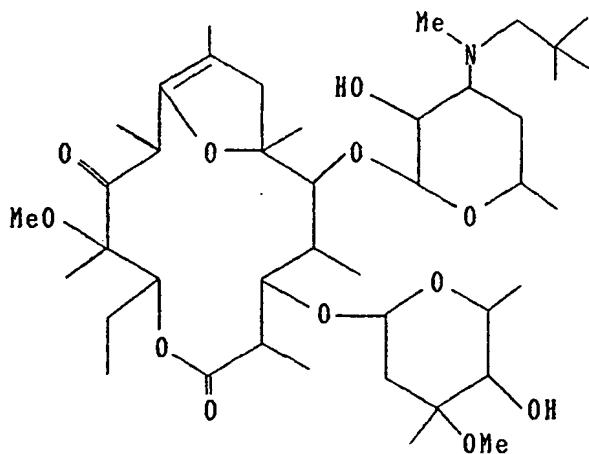
10

〔実施例 37〕

化合物 4 (200 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、ビバルアルデヒド 0.26 ml およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 84 mg を加えて室温にて 40 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (200 : 1 : 0.1)〕にて精製して 2, 2-ジメチルプロピル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 40) の白色粉末 128 mg (収率 58%) を得た。

25

42



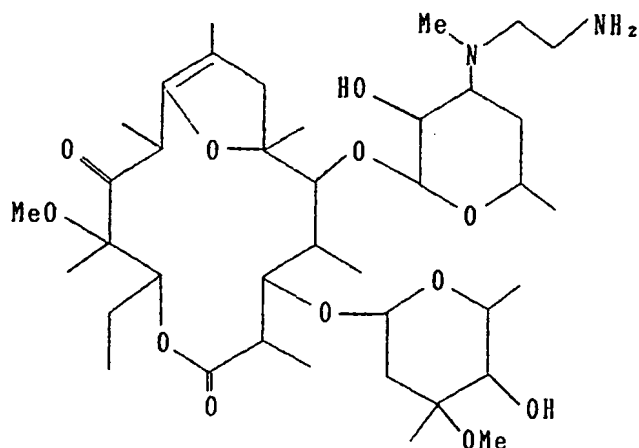
化合物 40

10 〔実施例 38〕

化合物 4 (250 mg) をアセトニトリル 6 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 452 mg および N-(2-ブロモエチル) フタルイミド 2.84 g を加えて 50℃ にて一日攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (100:1:0.1)〕にて精製して 2-(N-フタルイミド)エチル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール (化合物 41) の白色粉末 190 mg (収率 61%) を得た。

化合物 41 (190 mg) をメタノール 3 ml に溶解し、40% メチルアミン-メタノール溶液 1 ml を加えて室温にて 2 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、

水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（15：1：0.1）〕にて精製して2-アミノエチル－ノル－12-0-メチル－11-オキソ－8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物42）の白色粉末114 mg（収率70%）を得た。



化合物 4 2

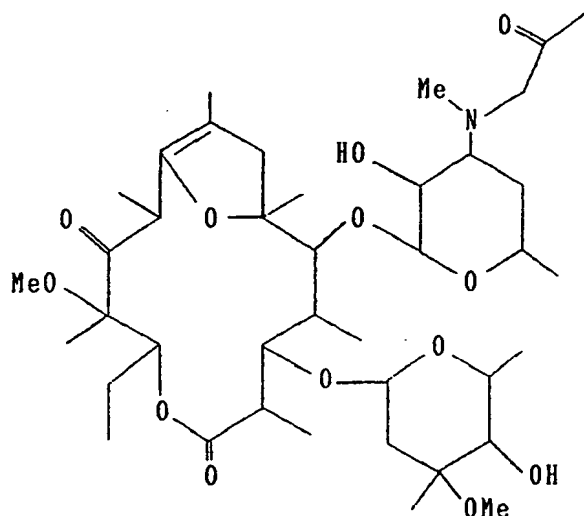
〔実施例 3 9〕

化合物 4（200 mg）をアセトニトリル 5 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 362 mg および α -クロロアセトン 777 mg を加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（60：1：0.1）〕にて精製して2-オキソプロビル－ノル－12-

O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイ
 シンA 6, 9-ヘミケタール(化合物43)の白色粉末19
 6 mg (収率91%)を得た。

5

10



化合物43

〔実施例40〕

15

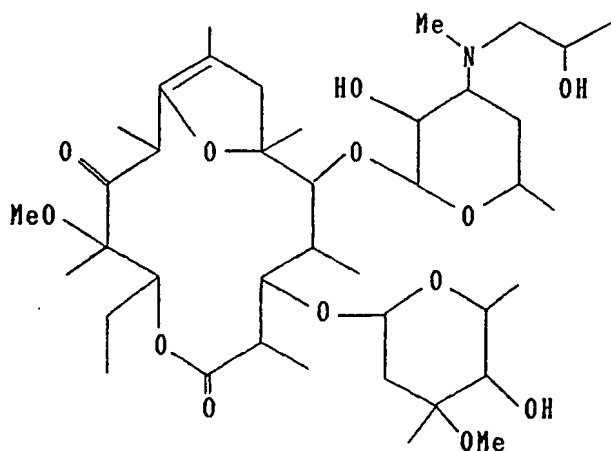
化合物43 (175 mg) のメタノール3 ml 溶液に、氷冷下、
 水素化ほう素ナトリウム3.0 mgを加え、室温にて7時間攪拌し
 た。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水およ
 び飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲ
 ルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール
 -濃アンモニア水(70:1:0.1)〕にて精製して2-ヒド
 ロキシプロピル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,
 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール
 (化合物44)の白色粉末132 mg (収率75%)を得た。

20

25

45

5



化合物 4 4

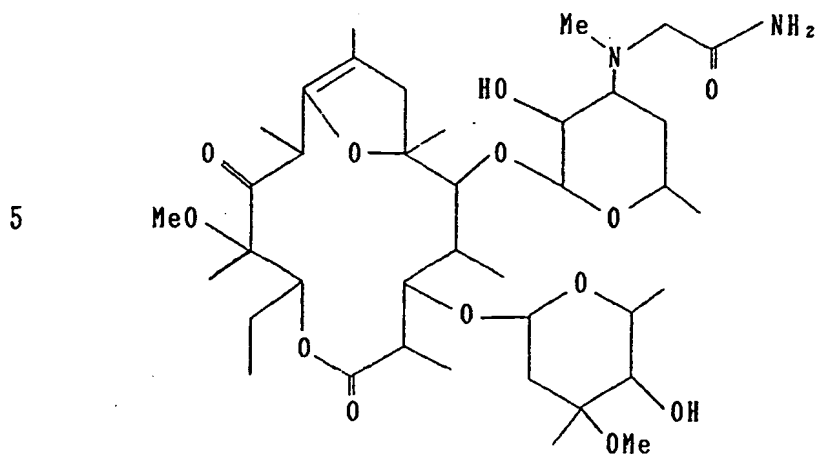
10

〔実施例 4 1〕

化合物 4 (191 mg) をアセトニトリル 4 ml とメタノール 4 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 346 mg および 2-クロロアセトアミド 750 mg を加えて 50℃ にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (60 : 1 : 0.1)〕にて精製してカルバモイルメチル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール (化合物 45) の白色粉末 141 mg (収率 68%) を得た。

25

46



化合物 4 5

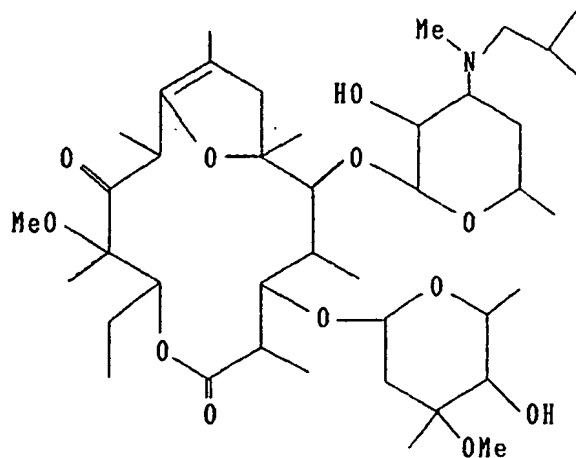
10

〔実施例 4 2〕

化合物 4 (605 mg) をジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し、
 ジイソプロピルエチルアミン 1.09 g およびイソブチルプロミ
 15 ド 3.48 g を加えて 50℃ にて一日間攪はんした。反応液は溶
 媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で
 洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥
 し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラ
 フィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア
 20 水 (300 : 1 : 0)〕にて精製してイソブチル－ノル－12
 －O－メチル－11－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマ
 イシンA 6, 9－ヘミケタール (化合物 46) の白色粉末 3
 10 mg (収率 47%) を得た。

47

5



化合物 46

10

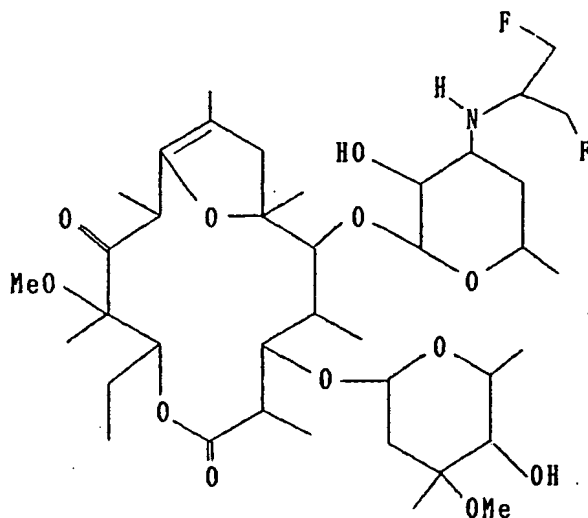
〔実施例 43〕

化合物 13 (200 mg) をメタノール 7 ml に溶解し、 α , α' -ジフルオロアセトン 384 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 180 mg を加えて室温にて一日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (250 : 1 : 0.1)〕にて精製して (1, 3-ジフルオロ-2-プロピル)-ジノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 47) の白色粉末 143 mg (収率 64%) を得た。

25

48

5



化合物 47

10

〔実施例 44〕

15

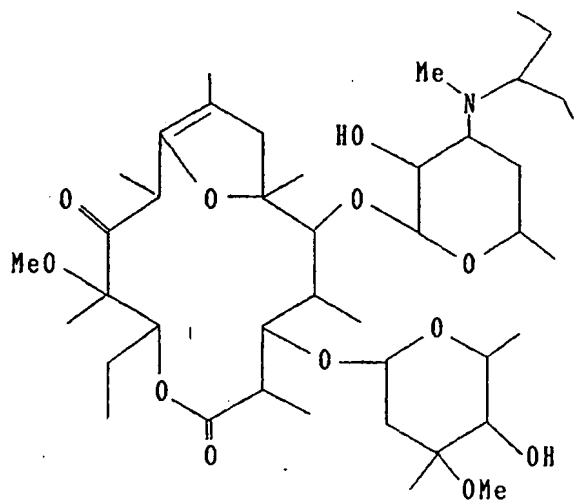
化合物 13 (400 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、3-
 ペンタノン 492 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 10
 8 mg を加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した
 後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。
 このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
 留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展
 開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (75 :
 1 : 0.1)〕にて精製して3-ベンチル-ジノル-12-O-
 メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン
 A 6, 9-ヘミケタール (化合物 48) の白色粉末 194 mg
 (収率 44%) を得た。

20

25

化合物 48 (194 mg) をアセトニトリル 6 ml に溶解し、ホ
 ルムアルデヒド液 216 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウ
 ム 40 mg、さらに酢酸一滴を加えて室温にて1時間攪はんした。

反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（150：1：0.1）〕にて精製して3－ベンチル－ノル－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA 6，9－ヘミケタール（化合物49）の白色粉末154 mg（収率78％）を得た。



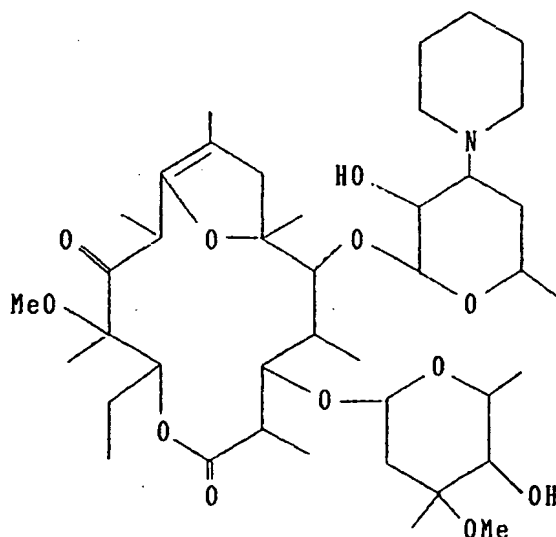
化合物 4 9

〔実施例 4 5〕

化合物 1 3（500 mg）をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 461 mg および 1，5－ジブロモペンタン 2.4 g を加えて 50℃ にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマ

トグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（300：1：0）〕にて精製してデ（ジメチルアミノ）－3′－ピペリジノ－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA 6，9－ヘミケタール（化合物50）の白色粉末184 mg（収率33％）を得た。

10



15

化合物 50

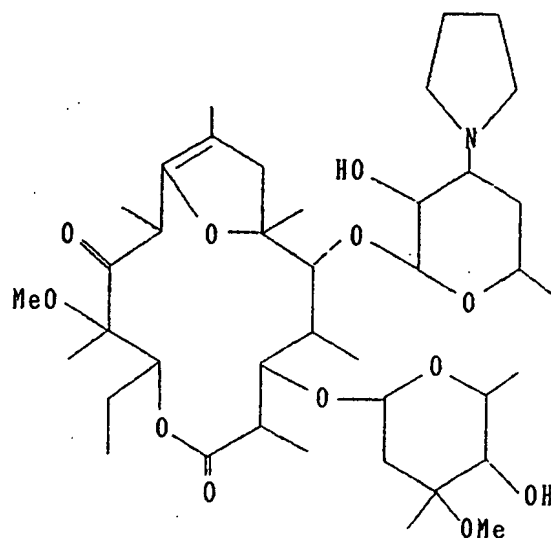
〔実施例46〕

化合物13（400 mg）をジメチルホルムアミド5 mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン369 mgおよび1，4－ジブ
 20 ロモブタン1.85 gを加えて50℃にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アン
 25 モニア水（60：1：0.1）〕にて精製してデ（ジメチルアミ

ノ) - 3' - ピロリジノ - 12 - O - メチル - 11 - オキソ -
8, 9 - アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9 - ヘミケタール
(化合物 51) の白色粉末 124 mg (収率 29%) を得た。

5

10



化合物 51

15

〔実施例 47〕

化合物 22 (500 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、酢酸
アンモニウム 531 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 8
6 mg を加えて室温にて一日間攪はんした。反応液は溶媒留去し
た後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。

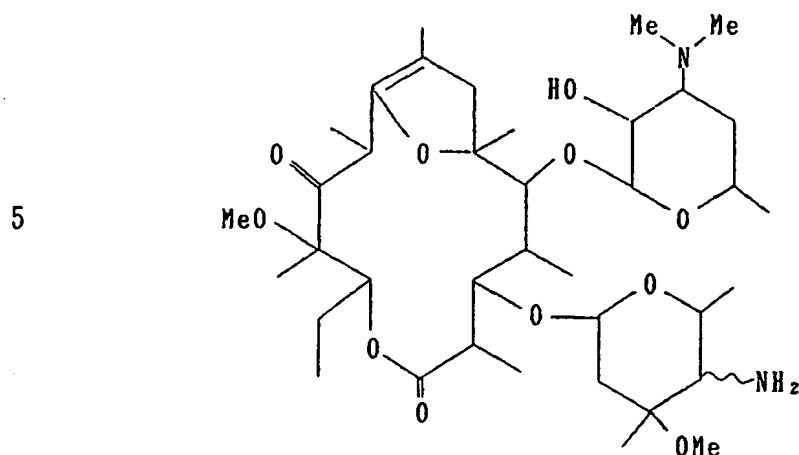
20

このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展
開溶媒: クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 (40 :
1 : 0.1)) にて精製して 4'' - デオキシ - 4'' - アミノ - 1
2 - O - メチル - 11 - オキソ - 8, 9 - アンヒドロエリスロ
マイシン A 6, 9 - ヘミケタール (化合物 52) の白色粉末

25

52

1 2 3 mg (収率 2 5 %) を得た。



化合物 5 2

10

〔実施例 4 8〕

化合物 2 2 (2 0 0 mg) をメタノール 1 0 ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 9 6 mg を加えて室温にて一日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (4 0 : 1 : 0.1) 〕にて精製して 4 "－デオキシ－4 "－オキシミノ－1 2－O－メチル－1 1－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－ヘミケタール (化合物 5 3) の白色粉末 1 0 9 mg (収率 5 3 %) を得た。

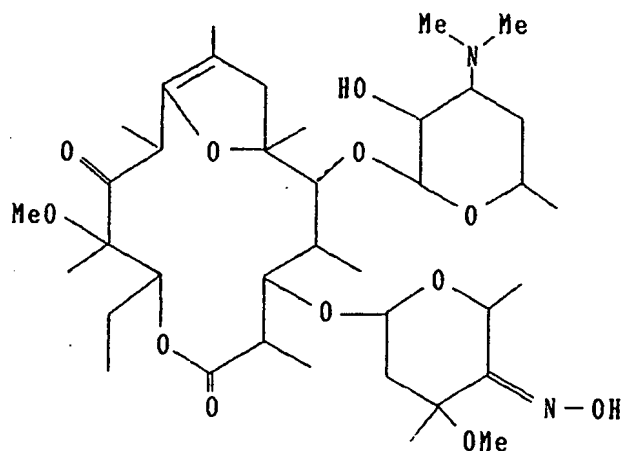
15

20

25

53

5



化合物 5 3

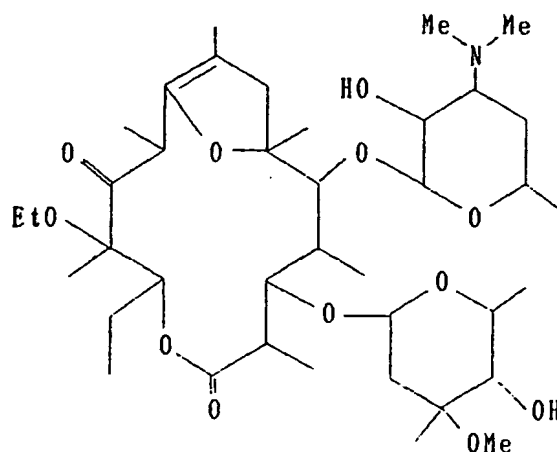
〔実施例 4 9〕

- 10 化合物 2 4 (4.90 g) を 1, 2-ジクロロエタン 80 ml 溶
液に、氷冷下、ジメチルアミノピリジン 8.5 g とベンジルオキ
シカルボニルクロリド 8.0 ml を加え、そのまま 1 時間攪拌した
後、室温でさらに 19 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジク
ロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。このジクロロメ
15 タン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得
られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロ
ロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (70 : 1 : 0)〕に
て精製して N-デメチル-2'-O, 4"-O, 3'-N-トリ
リス (ベンジルオキシカルボニル)-11-オキソ-8, 9-
20 アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合
物 5 4) の白色粉末 1.38 g (収率 18%) を得た。

- 化合物 5 4 (600 mg) のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液
に、氷冷下、水素化ナトリウム 33 mg を加えた。15 分間攪拌
後、よう化エチル 0.085 ml を加えて 1 時間攪拌した。反応液
25 に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

この酢酸エチル溶液は水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（100：1：0）〕にて精製してN-デメチル-2'-O, 4"-O, 3'-N-トリス（ベンジルオキシカルボニル）-12-O-エチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物55）の白色粉末305 mg（収率53%）を得た。

化合物55（300 mg）のエタノール8 ml溶液に、10%パラジウム炭素50 mgを加えて、水素気流下、室温にて一晩攪拌した。そののち、ホルムアルデヒド液228 mgを加えて、水素気流下、さらに6時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（40：1：0.1）〕にて精製して12-O-エチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物56）の白色粉末146 mg（収率74%）を得た。



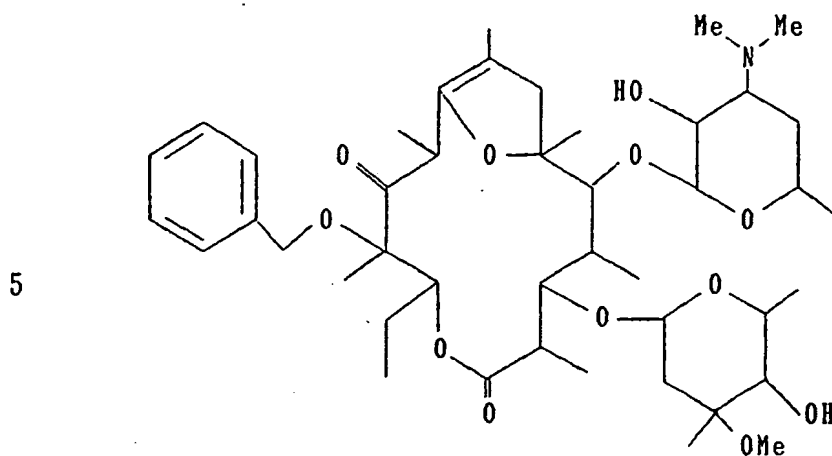
化合物 5 6

〔実施例 50〕

化合物 54 (219 mg) のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 12 mg を加えた。15 分間攪拌後、ベンジルブロミド 0.047 ml を加えて 1 時間攪拌した。反応液
5 に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル溶液は水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル－*n*－ヘキサン (1 : 2)〕にて精製して *N*－デメチル－2′－*O*，4″－*O*，3′－*N*－トリス (ベンジルオキシカルボニル)－12－*O*－ベンジル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシン A 6，9－ヘミケタール (化合物 57) の白色粉末 179 mg (収率 75%) を得た。
10

化合物 57 (175 mg) のエタノール 4 ml 溶液に、10% パラジウム炭素 27 mg を加えて、水素気流下、室温にて一晩攪拌した。そののち、ホルムアルデヒド液 71 mg を加えて、水素気流下、さらに 8 時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (70 : 1 : 0.1)〕にて精製して 12－*O*－ベンジル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシン A 6，9－ヘミケタール (化合物 58) の白色粉末 121 mg (収率定量的) を得た。
15
20

56



化合物 5 8

10 〔実施例 5 1〕

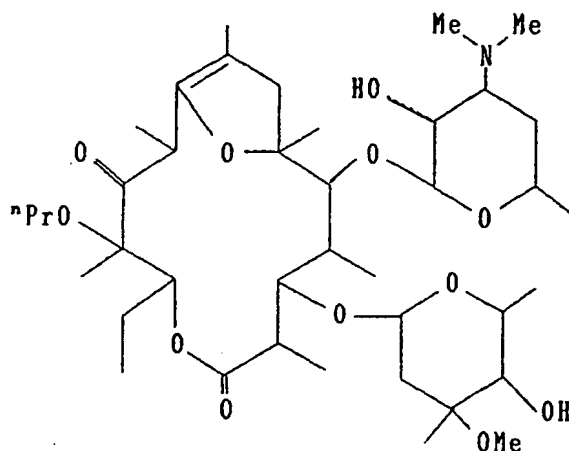
化合物 5 4 (264 mg) のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 19 mg を加えた。15 分間攪拌後、よう化 n-プロピル 0.070 ml を加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

15 この酢酸エチル溶液は水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン (1:2)〕にて精製して N-デメチル-2'-O, 4"-O, 3'-N-トリス (ベンジルオキシカルボニル)-12-O-プロピル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 5 9) の白色粉末 133 mg (収率 48%) を得た。

20 化合物 5 9 (133 mg) のエタノール 4 ml 溶液に、10% パラジウム炭素 20 mg を加えて、水素気流下、室温にて一晩攪拌した。そののち、ホルムアルデヒド液 96 mg を加えて、水素気

25

流下、さらに5時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（70：1：0.1）〕にて精製して12-O-プロビル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物60）の白色粉末80mg（収率91%）を得た。



化合物60

〔実施例5.2〕

化合物6（10.5g）のジクロロメタン70ml溶液に、ピリジン4.5mlおよび無水酢酸2.6mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、ジクロロメタンで抽出した。このジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール（250：1）〕にて精製してイソプロビル-ノル-2'-O-アセチル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物61）の

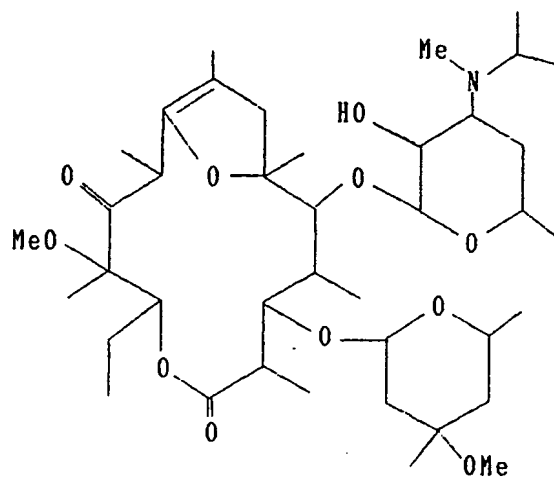
白色粉末 8.5 g (収率 76%) を得た。

〔実施例 53〕

化合物 61 (8.5 g) のジクロロメタン 70 ml 溶液に、ジメ
チルアミノピリジン 5.20 g と 1, 1'-チオカルボニルジイ
ミダゾール 6.33 g を加えて、室温にて 3 日間攪拌した。反応
液に濃アンモニア水 3 ml を加えて 15 分間攪拌後、ジクロロメ
タンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した。有機層を
無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣
をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-
メタノール (400:1)〕にて精製してイソプロピル-ノル
-2'-O-アセチル-4"-O-チオカルボニルイミダゾリ
ル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエ
リスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 62) の白
色粉末 7.50 g (収率 77%) を得た。

化合物 62 (350 mg)、トリフェニルスズヒドリド 243
mg および α , α' -アゾビス (イソブチロニトリル) 13 mg の
トルエン 7 ml 溶液を 2 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水
素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチ
ル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得ら
れた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エ
チル-ヘキサン (1:2)〕にて精製してイソプロピル-ノル
-2'-O-アセチル-4"-デオキシ-12-O-メチル-
11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,
9-ヘミケタール (化合物 63) の白色粉末 156 mg (収率 5
2%) を得た。

化合物 6 3 (153 mg) にメタノール 3 ml とジクロロメタン 0.5 ml を加えて溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水 0.3 ml を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。このジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (100 : 1 : 0.1)〕にて精製してイソプロピルノール－4”－デオキシ－12－O－メチル－11－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－ヘミケタール (化合物 6 4) の白色粉末 129 mg (収率 89%) を得た。



化合物 6 4

〔実施例 5 4〕

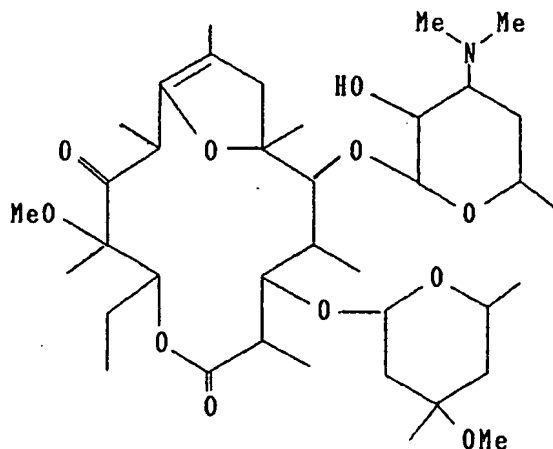
化合物 6 4 (3.60 g) および酢酸ナトリウム 2.0 g の 80% メタノール／水 70 ml 溶液を 55℃ に加温し、攪はん下に、ヨウ素 1.85 g を加えた。この温度で 1 時間攪拌したが、この間溶液を pH 8～9 に保持するため、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を適量添加した。反応液を濃アンモニア水 3 ml を含む水

5 0 mlに注入し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（15：1：0.1）〕にて精製してデ（N－メチル）－4”－デオキシー－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA 6，9－ヘミケタール（化合物65）の白色粉末712 mg（収率21％）を得た。

化合物65（430 mg）のエタノール10 ml溶液に、ホルムアルデヒド液528 mg、酢酸0.070 mlおよび10％パラジウム炭素90 mgを加えて、水素気流下、室温にて1日間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去し得た残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、ジクロロメタンで抽出した。このジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（100：1：0.1）〕にて精製して4”－デオキシー－12－O－メチル－11－オキソ－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA 6，9－ヘミケタール（化合物66）の白色粉末327 mg（収率74％）を得た。

61

5

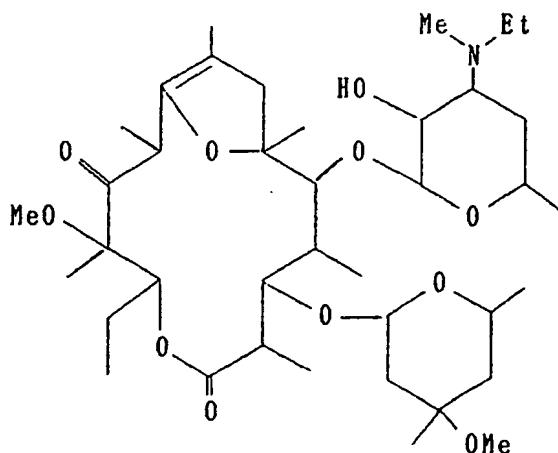


化合物 6 6

10 (実施例 5 5)

化合物 6 5 (278 mg) をメタノール 5 ml に溶解し、ジイソ
 プロピルエチルアミン 0.56 ml およびよう化エチル 0.19 ml を
 加えて、室温にて 5 日間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、
 クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。この
 15 クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去
 した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶
 媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (100 : 1
 : 0.1)〕にて精製してエチル－ノル－4”－デオキシ－12
 －O－メチル－11－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマ
 20 イシン A 6, 9－ヘミケタール (化合物 6 7) の白色粉末 1
 49 mg (収率 51%) を得た。

62



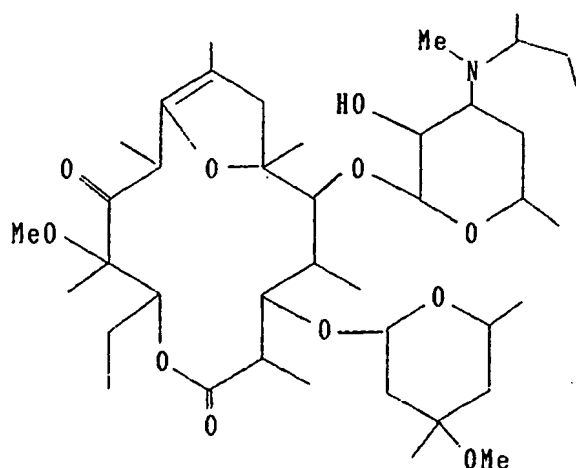
化合物 67

〔実施例 56〕

化合物 65 (591 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 1.09 g および 2-ヨードブタン 6.23 g を加えて、50℃にて4日間攪拌した。反応液は溶媒を留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール（400：1））にて精製して2-ブチル-ノル-4"-デオキシー-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物 68）の白色粉末 261 mg（収率 40%）を得た。

63

5



化合物 68

10

〔実施例 57〕

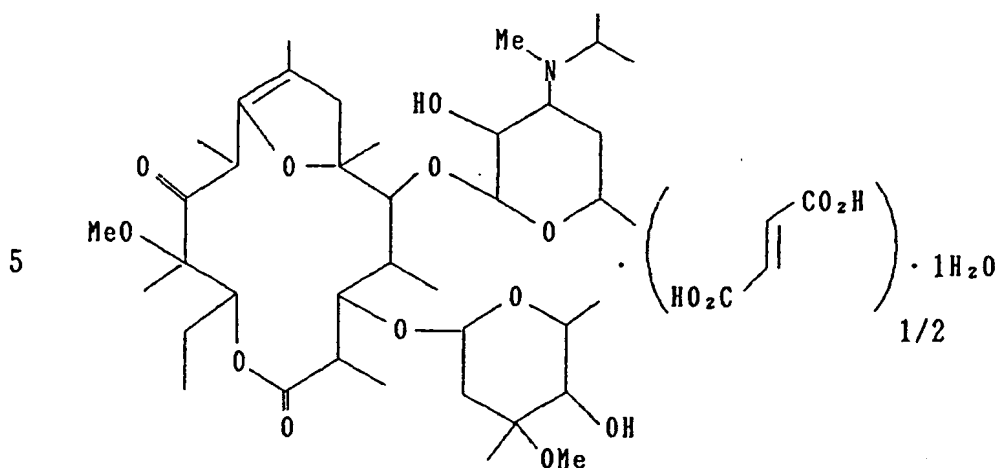
化合物 6 (187 mg) とフマル酸 28.5 mg を熱時メタノール 0.3 ml に溶解し、イソプロピルアルコール 1.0 ml を加えて室温にて放置し、結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し、無色棒状結晶のイソプロピルーノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタールフマル酸塩一水和物 (化合物 69) 139 mg を得た。

m. p. 135-137 °C、元素分析値 $C_{42}H_{73}NO_{15}$ 理論値 (%) : C 60.63, H 8.84, N 1.68 実測値 (%) : C 60.67, H 8.78, N 1.71

20

25

64

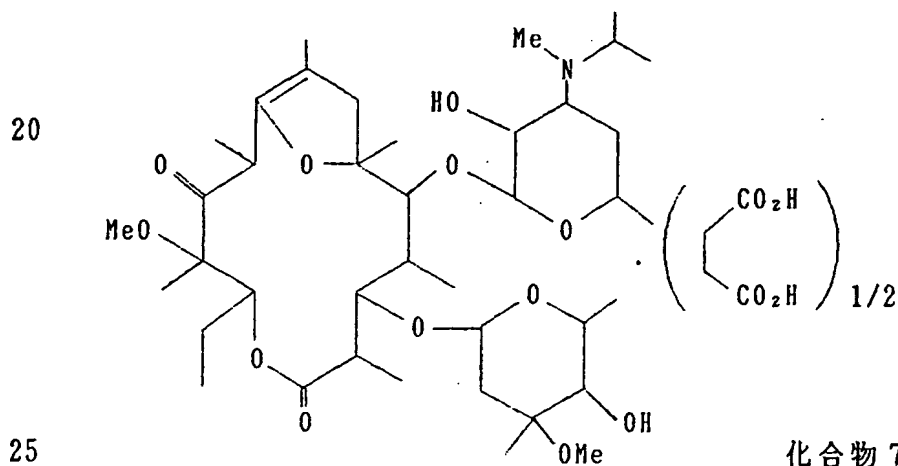


化合物 6 9

10 (実施例 5 8)

化合物 6 (100 mg) とコハク酸 15.6 mg を熱時メタノール
0.3 ml に溶解し、イソプロピルアルコール 1.0 ml を加えて室温
にて放置し、結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し、無色
棒状結晶のイソプロピル-ノル-12-O-メチル-11-オ
キソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミ
15 ケタールコハク酸塩 (化合物 70) 26 mg を得た。m. p.

115-121℃



化合物 7 0

上記実施例 1 ～ 58 で得られた化合物 2 ～ 70 (但し、化合物 24、41、48、54、55、57、59、61-63 及び 65 を除く) の種々の物性値を表 1 及び表 2 にまとめて示す。

5

10

15

20

25

表 1

化合物 番 号	$[\alpha]_D^{25}$ (溶 媒)	$^1\text{H-NMR}$ (δ 值)				FAB-MS (m/z)
		8-Me	3'-NMe	3"-OMe	12-OMe 溶 媒	
2	+14.6° (CHCl ₃)	1.65	2.24	3.33	CDCl ₃	785 (MH ⁺)
3	+48.6° (CHCl ₃)	1.68	2.28	3.35	CDCl ₃	728 (M ⁺)
4	+40.0° (CHCl ₃)	1.68	2.41	3.34	CDCl ₃	715 (MH ⁺)
5	+50.4° (CHCl ₃)	1.68	2.23	3.34	CDCl ₃	743 (MH ⁺)
6	+47.4° (CHCl ₃)	1.68	2.20	3.35	CDCl ₃	757 (MH ⁺)
7	+53.8° (CHCl ₃)	1.68	2.22	3.34	CDCl ₃	757 (MH ⁺)
8	+48.8° (CHCl ₃)	1.68	2.22	3.32	CDCl ₃	755 (MH ⁺)
9	+51.6° (CHCl ₃)	1.68	2.34	3.33	CDCl ₃	753 (MH ⁺)
10	+47.4° (CHCl ₃)	1.67	2.25	3.34	CDCl ₃	769 (MH ⁺)
11	+46.4° (CHCl ₃)	1.68	2.34	3.33	CDCl ₃	759 (MH ⁺)
12	+52.0° (CHCl ₃)	1.68	2.33	3.34	CDCl ₃	769 (MH ⁺ +1)
13	+37.6° (CHCl ₃)	1.68	—	3.32	CDCl ₃	701 (MH ⁺)
14	+60.4° (CHCl ₃)	1.67	—	3.34	CDCl ₃	757 (MH ⁺)
15	+52.6° (CHCl ₃)	1.68	—	3.33	CDCl ₃	729 (MH ⁺)

表 1 (続 き)

化合物 番 号	$[\alpha]_D^{25}$ (溶 媒)	'H-NMR (δ 值)					FAB-MS (m/z)
		8-Me	3'-NMe	3"-OMe	12-OMe	溶 媒	
16	+37.2° (CHCl ₃)	1.67	—	3.30	3.05	CDCl ₃	781 (MH ⁺)
17	+49.2° (CHCl ₃)	1.68	—	3.32	3.05	CDCl ₃	741 (MH ⁺)
18	+52.4° (CHCl ₃)	1.68	—	3.34	3.06	CDCl ₃	743 (MH ⁺)
19	+37.8° (MeOH)	1.71	3.27	3.36	3.07	CD ₃ OD	743 (M ⁺ -1)
20	+31.0° (MeOH)	1.71	3.26	3.37	3.06	CD ₃ OD	767 (M ⁺ -Br)
21	+35.8° (CHCl ₃)	1.66	2.24	3.33	3.06	CDCl ₃	769 (MH ⁺)
22	+42.2° (CHCl ₃)	1.68	2.26	3.32	3.07	CDCl ₃	727 (MH ⁺)
23	+25.0° (CHCl ₃)	1.66	2.27	3.31	—	CDCl ₃	714 (M ⁺)
25	+27.5° (CHCl ₃)	1.66	2.22	3.31	—	CDCl ₃	729 (MH ⁺)
26	+25.2° (CHCl ₃)	1.66	2.21	3.32	—	CDCl ₃	742 (M ⁺)
27	+28.0° (MeOH)	1.53	3.07	3.18	—	CD ₃ OD	753 (M ⁺ -Br)

表 2

化合物 番号	$[\alpha]_D^{25}$ (c1.0, CHCl ₃)	FAB-MS (m/z)	¹ H-NMR (δ 値) CDCl ₃				
			8-Me	3'-NMe	3"-OMe	12-OMe	その他
28	+51.6°	769 (MH ⁺)	1.67	2.19	3.32	3.06	
29	+49.6°	793 (MH ⁺)	1.68	2.41	3.33	3.05	
30	+52.2°	762 (MH ₂ ⁺)	1.68	2.34	3.33	3.05	
31	+46.6°	769 (MH ⁺)	1.68	2.05	3.32	3.05	
32	+45.2°	784 (MH ₂ ⁺)	1.67	2.17	3.34	3.05	
33	+41.6°	786 (MH ₂ ⁺)	1.68	2.24(1.5H) 2.19(1.5H)	3.33	3.05	
34	+47.2°	802 (MH ₂ ⁺)	1.68	2.27	3.33	3.05	
35	+32.4°	936 (MH ⁺)	1.67	2.06	3.21	3.05	7.16-7.41(m, 10H)
36	+45.8°	770 (MH ⁺)	1.68	2.12	3.31	3.06	
37	+50.8°	771 (MH ⁺)	1.68	2.23	3.31	3.05	
38	+41.2°	797 (MH ⁺)	1.68	2.46	3.33	3.06	
39	+48.2°	772 (MH ₂ ⁺)	1.68	2.25(1.5H) 2.13(1.5H)	3.35	3.06	
40	+48.4°	784 (M ⁺)	1.68	2.27	3.32	3.06	

表 2 (続 き)

化合物 番号	$[\alpha]_D^{25}$ (c1.0, CHCl ₃)	F A B - M S (m/z)	¹ H-NMR (δ 値) CDCl ₃			
			8-Me	3'-NMe	3"-OMe	その他の
42	+56.0°	758 (MH ⁺)	1.68	2.28	3.34	3.06
43	+39.0°	771 (MH ⁺)	1.67	2.21	3.35	2.00 (s, 3H)
44	+56.2°	773 (MH ⁺)	1.68	2.40 (1.5H) 2.32 (1.5H)	3.33	3.05
45	+52.2°	772 (MH ⁺)	1.69	2.39	3.31	3.06
46	+51.6°	770 (M ⁺)	1.68	2.21	3.34	2.92 (d, 2H, J=15Hz)
47	+54.0°	779 (MH ⁺)	1.68	—	3.33	3.06
49	+52.6°	785 (MH ⁺)	1.67	2.17	3.35	3.06
50	+53.4°	769 (MH ⁺)	1.67	—	3.33	3.05
51	+48.8°	755 (MH ⁺)	1.68	—	3.34	3.06
52	+43.6°	727 (M ⁺)	1.68	2.27	3.33 (1.5H) 3.32 (1.5H)	3.06
53	+62.2°	741 (M ⁺)	1.68	2.26	3.30	3.07
56	+47.2°	742 (M ⁺)	1.68	2.28	3.34	—
58	+40.6°	805 (MH ⁺)	1.68	2.28	3.35	—

表 2 (続き)

化合物 番号	$[\alpha]_D^{25}$ (c1.0, CHCl ₃)	FAB-MS (m/z)	¹ H-NMR (δ 値) CDCl ₃				
			8-Me	3'-OMe	3"-OMe	12-OMe	その他
60	+47.8°	756 (M ⁺)	1.68	2.28	3.34	—	
64	+65.0°	740 (M ⁺)	1.67	2.20	3.27	3.06	
66	+62.4°	713 (MH ⁺)	1.67	2.27	3.26	3.06	
67	+66.0°	727 (MH ⁺)	1.67	2.22	3.26	3.06	
68	+60.4°	755 (MH ⁺)	1.67	2.23(1.5H) 2.12(1.5H)	3.27	3.06	
69	—	—	1.71	2.69	3.35	3.07	6.67(s, 1H)
70	—	—	1.71	2.57	3.35	3.06	2.51

(a) 化合物69及び化合物70のNMRスペクトル測定に際しては
CDCl₃の代わりにそれぞれCD₃ODを用いた。

試験例 1

モチリンレセプター結合試験は次に示す方法で行った〔V. Boemans ら、Regul. Peptides, 15, 143 (1986)〕。
屠殺したウサギより、十二指腸を摘出し、筋層から粘膜を剥離
5 した後、50 mM、Tris 溶液 (pH 7.4) 中でhomogenize
して蛋白液とした。¹²⁵I ラベルモチリン (大塚アッセイ研より購入) 25 pM と蛋白液を 25℃ で 120 分インキュベート
した後、蛋白中の放射活性を γ カウンターで測定し、何も添加
しなかった際の放射活性と大過剰のモチリン (1×10^{-7} M)
10 を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。検体の効力
は特異的結合を 50% に減少させる薬剤の濃度 IC_{50} (M) で
表した。薬剤は DMSO 溶液に溶解し、蛋白液に添加した (最終
DMSO 濃度は 1%)。また酸に対する抵抗性を検討する実験
では薬物を塩酸溶液 (pH 2.5) に溶解し、室温で 120 分
15 放置した後に蛋白液に添加し実験に供した。

その結果、DMSO 溶液での IC_{50} (M) は EM-523
 2.6×10^{-9} に対し化合物 6 は 4.1×10^{-9} でありこの 2 検体
の活性は同等であった (表 2)。塩酸溶液では EM-523 の
 IC_{50} (M) は 2.6×10^{-7} となり DMSO 溶液と比べ活性が
20 100 分の 1 に低下したが化合物 6 の IC_{50} (M) は $9.1 \times$
 10^{-9} であり DMSO 溶液と殆ど差がなかった (表 2)。この
ことから化合物 6 は EM-523 よりも酸で分解されにくいこ
とが証明された。

表 3

	I C ₅₀ (M)	
	DMSO 溶液	HCl 溶液
EM-523	2.6×10^{-9}	2.6×10^{-7}
化合物 6	4.1×10^{-9}	9.1×10^{-9}

試験例 2

10 消化管収縮運動測定は次に示す方法で行った〔伊藤漸、日本平滑筋学会雑誌、13, 33 (1976)〕。体重約10kgのビーグル犬をあらかじめ全身麻酔下に開腹し、胃前庭部、十二指腸および空腸の漿膜面にそれぞれの輪状筋の収縮が測定できる方向に、フォース・トランスジューサーを慢性縫着した。また胃内に薬物を直接投与するために医療用シリコンチューブを胃内に留置した。フォース・トランスジューサーの導線およびシリコンチューブは、背部から引出し、皮膚に固定した。手術後イヌは実験用個別ケージの中で飼育し、餌は1日1回与えた。

20 フォース・トランスジューサーの原理は、縫着した部分の消化管が収縮し、トランスジューサーに曲げの歪みがかかると、その力に比例した波形をペン書きオシログラフ上に記録するものであり、フォース・トランスジューサーからの導線をオシログラフに接続することにより直ちに収縮波形を記録することができる。消化管の収縮運動は、その収縮パターンから食後の時期と空腹の時期に二大別される。

実験は手術 2 週間後より開始し、空腹期で、胃に空腹期収縮の起きていない休止期に行った。すなわち、胃内に留置したシリコンチューブを介し、約 10 秒かけて試料を胃内に直接注入した。薬剤はあらかじめエタノールに溶解した後生理食塩水で
5 希釈し、全量を 3 ml とした。

消化管収縮運動促進効果を定量的に表すため、胃における運動が静止状態の時の基線と収縮波形との間の面積を Motor Index (MI) とし、胃運動量の指標とした [Inatomi ら、J. Pharmacol. Exp. Ther., 251, 707 (1989)]。MI
10 は、胃に縫着したフォース・トランスジューサーからの信号をコンピューター (PC-9801, NEC) に入力し、計算した。空腹期に自然に起こる空腹期伝播性収縮の胃運動量はこの方法で計算された MI で表すと $MI = 100$ から 200 となる。そこで $MI = 150$ を表すのに必要な薬剤の投与量を MI_{150}
15 として薬剤の消化管運動促進効果の指標とした。

胃内に投与することにより、EM-523 および化合物 6 はそれぞれ消化管運動促進作用を示し、それぞれの MI_{150} は、 $14.6 \mu g/kg$ および $3.8 \mu g/kg$ であった。化合物 6 は EM-523 に比べ、胃内投与において約 4 倍強い消化管運動促進
20 作用を示した。

産業上の利用可能性

消化管運動促進活性を有する本発明のエリスロマイシン誘導体は、従来公知のエリスロマイシン誘導体と比べて、酸で分解される度合が著しく低いという特徴を有する。このため、本発
25 明のエリスロマイシン誘導体は経口投与で用いても、公知のエ

リスロマイシン誘導体とは異なり、胃酸でさほど分解されることがないので強い消化管運動促進作用を示す。

5

10

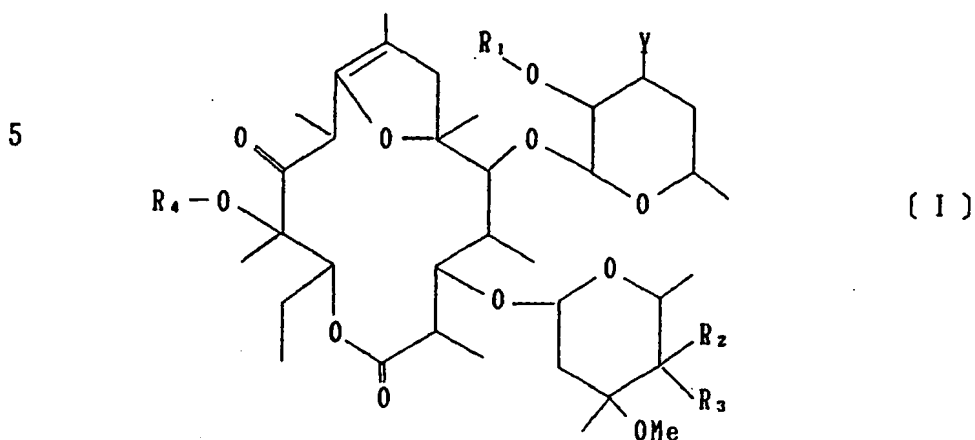
15

20

25

請求の範囲

1. 一般式



〔式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミノ基または一緒になって $=O$ 、 $=NOR_{10}$ を示す。ここで、 R_{10} は水素原子または低級アルキル基を示す。 R_4 は水素原子または低級アルキル基を、 Y は $-NR_5R_6$ または $-N^+R_7R_8$ 、 R_9X^- をそれぞれ示す。ここで R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む 3 から 7 員環の複素環基を、 X は陰イオンをそれぞれ示す。また、 R_5 と R_6 、 R_7 と R_8 はそれぞれ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよい。〕

で表される化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07H17/08//A61K31/71 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ C07H17/08 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 37 (No. 10), pp. 2678-2700 (1989), K. Tsuzuki et al., "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity I"	1
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 37 (No. 10), pp. 2701-2709 (1989), K. Tsuzuki et al., "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity II"	1
A	JP, A, 63-99092 (The Kitasato Institute), April 30, 1988 (30. 04. 88), & EP, A2, 215355 & EP, A2, 213617 & US, A, 5175150 & ZA, A, 86-6502 & CS, A2, 91-4077 & CA, C, 93-119	1
A	JP, A, 63-99016 (The Kitasato Institute), April 30, 1988 (30. 04. 88), & EP, A2, 215355 & EP, A2, 213617	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search August 19, 1993 (19. 08. 93)		Date of mailing of the international search report September 7, 1993 (07. 09. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00702

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& US, A, 5008249 & US, A, 5175150 & PT, A, 83234 & AU, A, 86-61583 & DK, A, 86-4123 & CN, A, 86-6828 & ES, A, 2000612 & CS, A2, 91-4077 & CA, C, 93-119 & IL, A, 79774	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07H17/08 / A61K31/71		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07H17/08		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 37 (No. 10) pp 2687-2700 (1989) K. Tsuzuki et. all. "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity I"	1
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 37 (No. 10) pp 2701-2709 (1989) K. Tsuzuki et. all. "Motilides, macrolides	1
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
19.08.93		07.09.93
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>with gastroin testinal motor stimulating activity II"</p> <p>A JP, A, 63-99092 (社団法人 北里研究所) 30. 4月. 1988 (30. 04. 88) &EP, A2, 215355&EP, A2, 213617 &US, A, 5175150&ZA, A, 86-6602 &CS, A2, 91-4077&CA, C, 93-119</p> <p>A JP, A, 63-99016 (社団法人 北里研究所) 30. 4月. 1988 (30. 04. 88) &EP, A2, 215355&EP, A2, 213617 &US, A, 5008249&US, A, 5175150 &PT, A, 83234&AU, A, 86-61583 &DK, A, 86-4123&CN, A, 86-6828 &ES, A, 2000612&CS, A2, 91-4077 &CA, C, 93-119&IL, A, 79774</p>	<p>1</p> <p>1</p>